

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

POUR LE

N^o 153

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Guy PICOT

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 15 Mai 1910, à Romény (Aisne).

**Contribution à l'Étude de la Prophylaxie
de l'Infection Puerpérale
Essai de Chimiothérapie préventive**

Travail de la Clinique TARNIER,
Service de Monsieur le Professeur BRINDEAU.
1937

Président : M. C. JEANNIN, Professeur.

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Guy PICOT

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 15 Mai 1910, à Romény (Aisne).

**Contribution à l'Étude de la Prophylaxie
de l'Infection Puerpérale,
Essai de Chimiothérapie préventive**

Travail de la Clinique TARNIER,
Service de Monsieur le Professeur BRINDEAU.
1937

Président : M. C. JEANNIN, Professeur.

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938

LE DOYEN M. TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	N...
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	LEVY-SOLAL.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	Maurice VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	BEZANÇON.
Clinique cardiologie	MATHIEU.
Clinique d'Assistance médico-sociale	LAUBRY.
	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	DOGNON Physique.
BARIETY Pathologie médicale.	FEY Urologie.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	FUNCK Pathologie chirurgicale.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BEZANÇON	GASTINEL Bactériologie.
(Justin) Hydrologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
BOULIN Pathologie médicale.	
BULLIARD Histologie.	GAYET Physiologie.
CATHALA Pathologie médicale.	DE GENNES .. Pathologie médicale.
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.	GIROUD Histologie.
COSTE Pathologie médicale.	HAGUENAU.... Pathologie médicale.



II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD Pharmacologie.
HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
JOANNON Hygiène.
LACOMME Obstétrique.
LANTUEJOUL... Obstétrique.
LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
LELONG Pathologie médicale.
LEMAIRE Pathologie expérimentale.
LEVEUF Pathologie chirurgicale.
M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.
LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
MÈNEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ... Pathologie médicale.
MOREAU Pathologie médicale.

MM.
MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN Pathologie médicale.
OBERLING Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
PORTES Obstétrique.
RENARD Ophtalmologie.
RICHET Physiologie.
SANNIE Chimie biologique.
SÈNEQUE ... Pathologie chirurgicale.
TROISIER Pathologie expérimentale.
TURPIN Pathologie médicale.
VIGNES Obstétrique.
WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.
ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT Physiologie.
LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.

MM.
LEROUX Anatomie pathologique.
PHILIBERT ... Bactériologie.
VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.
ALAJOUANINE.
AUBERTIN.
BRULÉ.
CHABROL.
DONZELOT.
DUVOIR.
LIAN.
PASTEUR-VAL-
LERY-RADOT.
SÉZARY.
 } Clinique médicale.

MM.
BASSET.
BROCO.
CADENAT.
GATELLIER.
MOURE.
QUENU.
SCHWARTZ.
VELTER.
 } Clinique chirurgicale.

MM.
ECALLE.
METZGER.
 } Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
LEDoux-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANNIN

Professeur de Clinique Obstétricale.
Membre de l'Académie de Médecine.
Accoucheur de la Clinique Tarnier.

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse, avec le té-
moignage de ma respectueuse admiration.*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRINDEAU

Professeur Honoraire de Clinique Obstétricale.

Membre de l'Académie de Médecine.

Accoucheur Honoraire de la Clinique Tarnier.

*Qui m'a fait le grand honneur de m'élever
aux fonctions d'interne dans son service
et m'a permis d'y poursuivre ce travail,
avec l'hommage de ma vive reconnaissance
et de mon respectueux attachement.*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LANTUEJOUL

Accoucheur des Hôpitaux.

*Qui m'a inspiré ce travail, m'a toujours
prodigué ses conseils éclairés et m'a initié
à l'Art Obstétrical, faible gage de profonde
gratitude.*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

Professeur de Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques.
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

*Qui n'a cessé de me témoigner sa bien-
veillance, avec l'hommage de mon respec-
tueux attachement et de ma profonde re-
connaissance pour tout ce que je lui dois.*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CROUZON

Membre de l'Académie de Médecine.
Médecin de la Salpêtrière.

*Avec l'hommage de mon profond atta-
chement.*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HALPHEN

Oto-rhino-laryngologiste de l'Hôpital Saint-Antoine.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR RIST

Membre de l'Académie de Médecine.
Médecin de l'Hôpital Laënnec.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR BABONNEIX

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

A MES PREMIERS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUVAL

MONSIEUR LE PROFESSEUR GRÉGOIRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SERGENT

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAUBRY

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BRULÉ

MONSIEUR LE DOCTEUR LESNÉ

A MES AUTRES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

MESSIEURS LES DOCTEURS DEGOS, médecin des Hôpitaux,
BURNIER, CHRISTOPHE, BLUM, CARTEAUD,
ETIENNE LORTAT-JACOB, GUYEN, GORSE, MERGER,
M. A. WEILL.

INTRODUCTION

L'infection puerpérale — fièvre des accouchées, septicémie des femmes en couches — est l'une des maladies infectieuses qui ont le plus frappé l'observateur de tous les temps, et cela certainement en raison du contraste saisissant entre cette maladie demeurée si meurtrière pendant des siècles et le plus physiologique des états au cours duquel elle survient.

Malgré tout ce qui a été fait, l'infection puerpérale est encore fréquente de nos jours. « Nulle accouchée n'est, à coup sûr, à l'abri d'une complication infectieuse et près d'un tiers parmi elles font de la fièvre dans les suites de couches, même dans les services les mieux installés ». Il y a quelques années, pour son service de la clinique Tarnier, le Professeur BRINDEAU donnait le chiffre de 30 pour 100 comme morbidité par infection puerpérale. Le professeur HAUCH, pour le Rigshospitalets de Copenhague, donnait les chiffres de 25 à 28 pour 100; nous reviendrons d'ailleurs sur ces statistiques qui nécessitent certaines précisions.

Outre sa fréquence, l'infection puerpérale demeure grave et tout particulièrement dans certaines de ses formes. Actuellement, dans les hôpitaux, elle donne une mortalité de 0,15 à 0,50 pour 100 environ. Comme le faisait très justement observer HAUCH, au Congrès de Strasbourg en 1923, ce chiffre n'a pas bougé depuis les vingt dernières années — ce qui est resté vrai depuis — et il se trouve le même dans les Maternités de tous les pays. Dans la pratique courante, la mortalité est sûrement plus élevée, mais il est difficile d'avoir des chiffres exacts. La mort, même lorsqu'il s'agit d'infection puerpérale, est presque toujours attribuée à une autre cause, dans les déclarations qui sont faites aux bureaux de Santé.

A côté de ce point de vue vital, lorsqu'on envisage la gra-

tivité de l'infection puerpérale, il faut encore tenir compte des troubles plus ou moins graves qui peuvent subsister après la guérison apparente : infections chroniques, métrites, salpingites, adhérences pelviennes. Et il faut également se rappeler que, si l'infection puerpérale est rarement cause de stérilité, elle peut cependant favoriser l'avortement, l'endométrite déciduale, l'insertion basse du placenta lors d'une grossesse ultérieure.

Contre cette maladie encore fréquente et grave, de nombreux essais thérapeutiques ont été tentés avec des succès divers, dans ses différentes formes; mais, tour à tour, ils ont été plus ou moins délaissés parce qu'inconstants ou insuffisants dans leurs résultats.

D'ailleurs, le taux stationnaire et égale de la mortalité dans les différents services où les femmes sont soumises à des traitements différents pour la même forme d'infection, semble bien montrer qu'aucun d'eux n'est entièrement satisfaisant, qu'il n'existe pas actuellement un traitement vraiment curatif à opposer à chaque forme d'infection.

Devant cet état de choses, il semble sage de se retrancher derrière le vieil adage : « *Mieux vaut prévenir que guérir* » — c'est pourquoi nous nous sommes attachés à l'étude de la prophylaxie de l'infection puerpérale.

N'est-ce pas aux premières mesures prophylactiques, à l'antisepsie, à l'asepsie, qu'est due la baisse considérable de la mortalité par l'infection puerpérale ? Ces méthodes ne peuvent-elles être encore améliorées ou perfectionnées ? Ne peut-on rien tenter de plus ?

Nous nous proposons, d'une part, d'insister sur certaines mesures prophylactiques dont l'importance est démontrée par certains points de la pathogénie de l'infection puerpérale récemment mis en valeur, d'autre part, d'étudier la possibilité de traitements prophylactiques, une voie nouvelle étant ouverte sur ce terrain par la chimiothérapie avec les corps dérivés de la série azoïque.

Voici le plan que nous suivrons, avant d'aborder l'étude de la conception actuelle de la prophylaxie de l'infection puerpérale :

1° Tout d'abord, il nous a semblé intéressant de rappeler l'histoire de l'infection puerpérale, où nous verrons naître l'antisepsie et l'asepsie avec le merveilleux résultat que ces méthodes ont apporté;

2° puis nous insisterons sur la façon dont nous concevons, à l'heure actuelle, l'infection puerpérale et sa pathogénie en particulier;

3° nous envisagerons ensuite rapidement les principaux traitements prophylactiques proposés et les résultats qu'ils ont donnés;

4° enfin nous étudierons le problème actuel de la chimiothérapie prophylactique de l'infection puerpérale à streptococques, en insistant tout particulièrement sur notre expérimentation clinique avec la benzyl-amino-benzène-sulfamide (septazine).

CHAPITRE PREMIER

L'HISTOIRE DE L'INFECTION PUERPERALE

« L'histoire de l'infection puerpérale se confond avec l'histoire des grandes infections. Étudiée d'abord par les cliniciens qui avaient remarqué sa gravité, la fièvre puerpérale passa successivement par la période des recherches anatomo-pathologiques, puis celle des théories pathogéniques pour arriver à la période moderne des découvertes bactériologiques. »

Son histoire est liée au mouvement le plus important de la médecine moderne, la doctrine pastoriennne.

« Vous avez levé le voile qui avait couvert pendant des siècles les maladies infectieuses, vous avez découvert et démontré leur nature microbienne », disait LISTER, en s'adressant à PASTEUR, le 27 décembre 1892, au cours d'une mémorable cérémonie organisée à la Sorbonne pour fêter le soixantedixième anniversaire de la naissance du grand savant.

C'est avec la doctrine pastoriennne, en effet, que commence la lutte efficace contre la mortalité maternelle et tout progrès réalisé dans ce sens n'est que l'heureux résultat de l'évolution de l'œuvre de PASTEUR. Certes, les ravages des épidémies puerpérales n'ont pas manqué d'attirer l'attention des auteurs depuis la plus haute antiquité; cependant, jusqu'à la seconde moitié du dix-septième siècle, ignorant tout de l'infection et de la contagion, les praticiens se sont vus obligés d'avouer leur impuissance absolue à lutter contre la mort et se sont contentés d'observer les plus graves symptômes et de décrire plusieurs sortes de « maladies fébriles des nouvelles accouchées ».

HIPPOCRATE dans ses « **maladies des femmes** » signale déjà les frissons et le ballonnement du ventre; il décrit des mala-

dies, en particulier « *la fièvre ardente* », n'ayant entre elles qu'un trait commun, celui d'apparaître à la suite des couches. Il attribue toutes ces affections à la suppression des lochies, idée que l'on retrouve, de longs siècles plus tard, érigée en théorie.

CELSE n'ignore pas les graves infections puerpérales.

GALIEN parle de « *l'inflammation de la matrice* ».

AÉTIUS et Paul d'EGINE attirent l'attention sur tous les dangers courus par la femme « lorsque les lochies deviennent rares, sont fétides et de mauvaise couleur ».

AVICENNE décrit des fièvres « *de mauvais caractères* » et « *l'enflure mortelle du ventre* ». ALBUCASIS a le mérite d'entrevoir le premier le rôle pathogène de la rétention du placenta et des membranes.

MERCATUS reconnaît que la rétention des « *secondines* » peut être la cause de « *fièvre meurtrière* » et met en relief l'importance d'un travail laborieux dans l'inflammation de la matrice.

Félix PLATER et RHODION sont du même avis. Ambroise PARÉ, SCHENCK, LUSITANUS et FORESTUS, persuadés toujours de l'empoisonnement de l'organisme par les lochies, s'adonnent à l'étude des complications de l'accouchement et recueillent d'intéressantes observations de maladies puerpérales de formes très différentes.

SENNERT propose en 1656 son traitement par la saignée.

Vers 1662, apparaît une nouvelle théorie formulée par MERCURIALIS et WILLIS; c'est la **dévi**ation de la **sé**crétion lactée. PUZOS devait plus tard (1713) se l'approprier et en devenir le chaleureux défenseur, suivi dans cette voie par SAUVAGE, 1740, LEVRET, 1766, Van SWIETEN, 1777.

Mais les observations sont la plupart du temps vagues, les textes obscurs, les descriptions confuses et ce n'est qu'en pleine seconde moitié du dix-septième siècle que l'on commence à rencontrer de véritables relations capables de donner une idée exacte du caractère épidémique de la maladie.

La première grande épidémie, décrite avec suffisamment de détails et de précisions est celle de Leipzig de 1652, rapportée par OZANAM : « une maladie inconnue jusqu'alors à Leipzig

s'y déclara en 1652 et y régnait encore en 1665. Elle attaquait les femmes en couches et elle était si meurtrière qu'à peine en échappait-il une sur dix... » Tout est noté : prostration, délire, convulsions, jusqu'aux caractères des éruptions.

En France, MAURICEAU et PEU rapportent les premiers une des plus meurtrières épidémies puerpérales, celle de l'Hôtel-Dieu de 1664. Les auteurs remarquent que la salle des accouchées est au-dessus de celle des blessés, que l'humidité favorise la propagation et pensent déjà à la possibilité « *d'émanations miasmatiques* ».

DE LA MOTTE en observe une autre très importante en Normandie, à Caen et à Rouen, en 1678.

A partir de ce moment, on ne parle plus que d'épidémies de *fièvres puerpérales*. Cette définition, attribuée souvent à Strother, employée encore de nos jours pour désigner les accidents puerpéraux, a été émise en réalité par MORTON pour la première fois et adoptée seulement vers 1718 par WILLIS et STROTHER.

De 1746 à 1861, on ne trouve pas moins de quatre-vingt descriptions de grandes épidémies survenues presque toutes en Europe, dont une vingtaine à Paris. Epidémies de Lyon 1750 — de Londres, 1760 — de Copenhague, 1765, de Dublin, 1767...

Une des plus caractéristiques est celle du Professeur James YOUNG, relatant la terrible épidémie de l'hôpital d'Edimbourg qui sévit vers la fin de février 1773 — les femmes sont atteintes dans les vingt quatre heures qui suivent l'accouchement et succombent presque toutes.

Ces épidémies semblaient frapper surtout les femmes qui accouchaient dans les hôpitaux. A l'office des accouchées de l'Hôtel-Dieu de Paris, lorsque Madame Dugès en prit la direction en 1775, plus de la moitié des femmes étaient atteintes et les malades mourraient dans la proportion de 1 sur 7.

En 1782, DOULCET attire l'attention sur une maladie qui sévit avec fureur contre les femmes en couches de l'hôtel-Dieu de Paris; elle reparaît avec une ténacité désespérante, tous les ans, depuis 1774. DOULCET ne doute pas un seul instant de la pathogénie laiteuse de cette affection. Remarquant que le tableau clinique est celui de la péritonite dite chirurgicale, il a

l'idée d'instituer la thérapeutique par l'ipéca. Aussi extraordinaire que ceci puisse paraître, après le douloureux échec de toutes les médications employées jusqu'à ce moment, cette méthode réussit d'une façon aussi admirable qu'inattendue. Les médecins de l'Hôtel-Dieu rédigent un mémoire; il paraît incontestable que deux cents jeunes mères doivent la vie à DOULCET et à son ipéca. La Société Royale de Médecine, même, dans sa séance du 6 septembre 1782, fait l'éloge du grand praticien. « Il est sûr » dit ce rapport rédigé par ordre du gouvernement, « il est sûr qu'une maladie aussi prompte, aussi généralement meurtrière que celle de l'Hôtel-Dieu, qui laissait aussi peu de temps à la réflexion, aussi peu d'espoir au médecin, guérie par une méthode aussi simple que celle employée par M. DOULCET, et dont les succès paraissent aussi constants, est un de ces phénomènes qui font époque en médecine, et que ce service rendu à l'humanité souffrante doit honorer à jamais la mémoire d'un citoyen ».

Malheureusement tout cet enthousiasme n'est qu'un feu de paille. Les insuccès succèdent aux miraculeuses guérisons, détruisent les derniers espoirs et le redoutable fléau des maternités reprend comme avant son œuvre dévastatrice.

MAURICEAU et PEU pensaient déjà en 1664 aux émanations miasmatiques. Charles WHITE, dans son « **Avis aux femmes enceintes et en couches...** », traduit en Français et publié à Paris en 1774, émet l'idée de la contagion à propos de la propagation de la maladie.

« *Je suis de plus en plus convaincu* » écrit en même temps SIMPSON, « *que les chirurgiens comme les accoucheurs sont parfois pour leurs malades de dangereux intermédiaires par l'inoculation d'une matière morbide. Ils produisent chez eux la fièvre chirurgicale de même que les accoucheurs, par les mêmes procédés, déterminent chez les femmes en couches la fièvre puerpérale* ».

Ce que devait confirmer et répéter, vingt ans après, Alexandre GORDON à propos de l'épidémie des quartiers pauvres d'Aberdeen de décembre 1789 à mars 1792, qui ne respectait cependant pas les femmes de la haute société, « *lorsque celles-ci venaient à être accouchées par une sage-femme ou un méde-*

cin ayant assisté antérieurement une femme malade... ».
« *C'est un aveu désagréable à faire, mais j'ai été moi-même le moyen de transport de l'infection à un grand nombre de femmes. Je suis amené à une telle certitude de la matière que je pouvais annoncer à l'avance quelles femmes grosses seraient atteintes. On n'avait qu'à dire par quelle sage-femme, elles seraient soignées lors de leurs couches. Presque dans chaque cas ma prédiction se réalisa* ».

L'Académie des Sciences consultée après l'épidémie de Paris, en 1786, et rapportée par TENON, conclut que « la perte des femmes en couches et des opérées est en partie l'effet de l'infection de l'air » et que « cette infection est la grande cause de l'insalubrité de l'Hôtel-Dieu ».

Il faut d'ailleurs lire la description du service d'accouchements faite par TENON, avec une froide vérité, dans son « **Mémoire** » en 1788 ! « *L'emploi des femmes grosses renferme 67 grands lits et 37 petits lits; ils étaient occupés le 12 janvier 1786 par 175 femmes grosses ou accouchées et par 16 femmes de service... ! A l'Hôtel-Dieu de Paris, ayons le courage d'en faire l'aveu, la mortalité des accouchées est effrayante; elle est dans le rapport de 10 à 15, les 2/3 environ* ».

Et les épidémies continuent à sévir à travers toutes les grandes villes; elles sont fidèlement décrites par les auteurs.

Ce n'est qu'en 1843 qu'apparaissent, avec O W. HOLMES, de Boston, les premières mesures d'antisepsie. Dans son travail sur la fièvre puerpérale, il conseille aux accoucheurs de changer de vêtements et de se laver soigneusement les mains après chaque autopsie, chaque visite de femme atteinte de fièvre puerpérale ou d'érysipèle. Et en 1846, G. KNEELAND formule nettement l'idée de contagion : « *les salles des hôpitaux où sont réunies plusieurs femmes atteintes d'infection puerpérale propagent la maladie..., les épidémies de fièvre puerpérale sont presque toujours l'effet de la cause de la contagion unique... si plusieurs cas de fièvre puerpérale surviennent dans la clientèle d'un médecin, il devra se considérer comme un foyer de peste* ».

Mais c'est au Hongrois Ignaz PHILIPP SEMMELWEISS que revient le mérite d'avoir prouvé que la fièvre puerpérale peut provenir d'une inoculation septique et qu'elle est par consé-

quent dans une certaine mesure évitable. Il semble cependant que ce n'est pas lui le premier qui ait eu l'idée de lutter contre la contagion de l'infection des accouchées. Ainsi que l'a montré HAUCH, il faut citer avant lui le suédois CEDERSGHJGOLD qui, en 1826, pensa à isoler les femmes malades et à désinfecter les voies génitales des infectées avec de l'eau chlorurée. Mais cette pratique passa inaperçue. SEMMELWEISS, au contraire, par sa foi ardente se fit le défenseur énergique de ses idées.

Vers 1847, à la clinique Obstétricale de Vienne où il est assistant, il remarque que la mortalité par l'infection puerpérale est trois fois plus forte dans la section fréquentée par les étudiants que dans la partie réservée aux sages-femmes. Il soupçonne, pour expliquer le fait, une matière pathogène, poison cadavérique, substances organiques en voie de décomposition, sécrétions sanieuses d'organismes vivants malades, transportés par les doigts des étudiants appelés, à l'encontre des sages-femmes, à fréquenter les amphithéâtres d'autopsies et les autres services de médecine et de chirurgie. Il prescrit alors la désinfection des mains au chlorure de chaux, en entrant à la Maternité, ainsi que le conseillait déjà HOLMES depuis 5 ans, et voit baisser la mortalité de 9 à 3 pour 100, c'est-à-dire au niveau de celle du pavillon des sages-femmes.

Il commence ainsi à appliquer les principes fondamentaux de la prophylaxie pour étendre ensuite progressivement la désinfection aux instruments et matériaux de pansement de la clinique même et aboutir rapidement à la séparation et l'isolement complet des fébricitantes infectées. La mortalité, qui avait autrefois dépassé dans cette maison 31 pour 100, atteint déjà, un an après, en 1848, à peine 1,27 pour 100.

Ces beaux résultats encouragent ses efforts et sa conscience de médecin lui impose de divulguer sa méthode, de faire connaître ses procédés à ses confrères Autrichiens. Mais il se heurte malheureusement partout à la routine et à la tradition. Les nouvelles idées se brisent sur les théories métaphysiques enracinées depuis de longs siècles. Les preuves éclatantes de sa méthode réussissent tout juste à provoquer le rire des incrédules et des partisans du « mystérieux visiteur funeste, du génie malfaisant ».

Cette opposition systématique décourage le grand patricien et étouffe dès le début sa campagne. Attaqué partout, ne trouvant pas à ses paroles le moindre écho, Ignaz Philipp SEMMELWEISS perd la raison et meurt dans un asile d'aliénés à l'âge de 46 ans.

Cependant en Angleterre, de nombreuses observations recueillies avec précision au cours des fréquentes épidémies permettent d'éclairer d'une façon plus nette les causes de la propagation, de confirmer l'hétéro-infection et de faire un rapprochement évident entre l'érysipèle et l'infection puerpérale.

« *Nous ne croyons pas que l'infection se propage ordinairement de cette façon, c'est-à-dire d'individu à individu* », dit SIMPSON en 1851, dans sa communication à la Société Médico-Chirurgicale d'Edimbourg », *mais bien indirectement par l'intermédiaire d'une troisième personne, généralement le médecin ou la sage-femme...* », confirmant ainsi les idées de GORDON.

Parmi les observations sur la question de l'érysipèle, celle d'HUTCHINSON est pleinement édifiante. Il s'agit de deux chirurgiens exerçant dans des localités situées à une distance de dix milles l'une de l'autre et qui se rencontrèrent à mi-chemin pour faire une incision sur un malade affecté d'érysipèle. La première accouchée que soignèrent l'un et l'autre, dans les trente ou quarante heures suivantes, dans leurs localités respectives, fut atteinte de fièvre puerpérale et succomba.

INGLEBEY rapporte également le cas d'un médecin qui, après avoir soigné un érysipélateux, transmit la fièvre puerpérale à une femme en travail et devint rapidement un « foyer de pestilence ».

La preuve de l'identité de virus est confirmée par la constatation d'inoculations inverses. SIDEY avait déjà remarqué en 1837 que les sécrétions morbides des femmes en couches communiquaient souvent des érysipèles à l'entourage des malades.

C'est alors la **théorie de l'érysipèle interne** de WIRCHOW et d'EISENMANN.

En France, en 1857, TARNIER, ignorant encore les travaux de KNEELAND et de SEMMELWEISS, se déclare dans sa thèse inaugurale, partisan de la contagiosité. « *Si la fièvre puerpérale*

n'était qu'épidémique » conclut-il « elle causerait approximativement des ravages aussi considérables dans la clientèle civile que dans les hôpitaux et nous avons montré une différence immense dans la mortalité. L'empoisonnement puerpéral frappe non seulement les femmes en couches, mais il s'étend encore aux femmes ou aux jeunes filles, pendant l'écoulement menstruel, et jusqu'aux enfants nouveaux-nés. Nous avons montré que l'infection est capable de rendre compte d'une pareille extension et que les précautions hygiéniques, qui ont fait disparaître les causes d'infection, n'ont que peu diminué le nombre des décès; nous croyons donc être dans le vrai en disant que la fièvre puerpérale est épidémique et contagieuse ».

— « La contagion n'est sans doute que l'une des causes qui peuvent propager la fièvre puerpérale; il est possible même qu'elle ne se révèle que pendant les épidémies intenses pour disparaître dans les cas sporadiques; mais telle qu'elle s'est présentée à notre observation, la fièvre puerpérale devient contagieuse ».

— « Nous n'avons pas inventé les faits, nous ne les avons pas faits plier à une idée préconçue : nous les avons discutés avec impartialité, en nous appuyant sur les règles de la pathologie et c'est avec sincérité et conviction que nous soutenons que la fièvre puerpérale est contagieuse ».

D'après ses constatations personnelles, à l'hospice de la Maternité de Paris, les femmes meurent dans la proportion de 1 sur 19, tandis que dans l'ancien XII^e arrondissement, la proportion reste de 1 pour 322. TARNIER s'applique alors à réaliser le programme d'hygiène hospitalière tracé par Charles WHITE (1773) et TENON (1787), consistant dans la création de locaux salubres, la séparation des femmes saines des femmes malades, la désinfection des locaux occupés par les fébricitantes. Il réussit à réaliser ce programme aussi parfaitement que possible par la construction du pavillon spécial de la Maternité de Paris comportant pour chaque parturiente une chambre absolument séparée. Il fait ainsi tomber la mortalité de 9,3 pour 100 à 2,32 pour 100, puis plus tard, vers 1882 avec l'application de l'antisepsie à 1,1 pour 100 et au-dessous.

Quelques idées tendent alors à se faire jour sur la nature et

la pathogénie de l'affection, et c'est la célèbre discussion à l'Académie de Médecine qui en 1857 divisa les médecins en **localisateurs** et **essentielistes**.

Les **localisateurs**, chirurgiens et anatomistes tels que BOUILLAUD, CRUVEILHIER, JACQUEMIER, VELPEAU, appliquant la méthode d'observation anatomo-clinique créée par MORGAGNI en Italie au milieu du 18^e siècle, pensaient que les lésions utérines étaient primitives et que les autres manifestations n'étaient que les conséquences de l'infection purulente.

Les **essentielistes**, parmi lesquels il faut citer Paul DUBOIS et DEPAUL, admettaient l'origine spéciale de la maladie et ne voyaient dans les manifestations locales que la réaction secondaire des organes, successive à un empoisonnement primitif du du sang, à une intoxication générale par « **typhisation** » de l'organisme.

Seul, TROUSSEAU entrevoit la vérité, ose parler de ferment inconnu, du « levain spécifique » — « *Pourquoi, dit-il, cette pyrexie terrible que l'on appelle fièvre pyogénique, la fièvre des blessés, la fièvre puerpérale ? C'est que quelque chose de spécifique s'est ajouté à la plaie placentaire, à la plaie chirurgicale* ».

— « *La maladie qu'on appelle fièvre puerpérale est une maladie spécifique, mais cette maladie spécifique n'est pas propre aux femmes en couches, elle peut atteindre les femmes qui ne sont pas accouchées, le fœtus, le nouveau-né, les blessés, tous les hommes enfin* ».

Cette controverse n'aboutit d'ailleurs à aucune donnée positive, ni sur la nature de la prophylaxie, ni sur le traitement de la fièvre puerpérale. Et les discussions devaient fatalement se répéter tant que la cause efficiente de la contagion ne serait pas déterminée, tant que l'agent spécifique n'aurait pas été découvert, tant que la preuve scientifique ne serait pas faite par l'expérimentation.

Robert BOYLE, un physicien anglais du 17^e siècle, aurait déjà dit « celui qui pourra comprendre complètement la nature des fermentations expliquera mieux que quiconque les phénomènes morbides ». C'est un chimiste français qui devait réaliser cette prédiction.

Depuis LEUWENHOECK — 1680 — on observait au microscope dans la levure de bière des globules organisés que GAGNIARD-LATOURET considérait déjà, en 1835, comme étant des êtres vivants, mais les rapprochements de ces fermentations et des putréfactions animales laissaient septiques certains auteurs comme LIEBIG qui écrivait en 1845, dans ses lettres sur la Chimie : *Quant à l'opinion qui explique la putréfaction des substances animales par la présence d'animalcules microscopiques, on peut les comparer à celle d'un enfant qui croirait expliquer la rapidité du cours du Rhin en l'attribuant au mouvement violent que les nombreuses roues des moulins de Mayence, impriment à l'eau dans la direction de Bingen ».*

Le point de départ de cette nouvelle série ininterrompue de travaux sur les fermentations et sur les soi-disants générations spontanées, qui permirent à PASTEUR de démontrer l'importance de ces animalcules microscopiques, fut la découverte de l'action du penicillium glaucum sur les solutions d'acide paratartrique, découverte faite à la Faculté des Sciences de Strasbourg où professait PASTEUR depuis 1849.

C'est entre 1860 et 1863 que fut établie la théorie des germes de l'air — condition indispensable de la putréfaction des substances animales et végétales et qui devait permettre d'expliquer quinze ans plus tard la nature des inoculations septiques produisant la fièvre des blessés, des opérés et des accouchées.

Joseph LISTER, chirurgien à la « Royal Infirmary » de Glasgow, impuissant à arrêter les ravages que la fièvre chirurgicale causait dans ses salles de blessés, malgré tous les pansements employés, n'attend pas que la Doctrine Pastorienne fasse ses preuves pour ce qui concerne les plaies et l'infection. Dès 1863, il entrevoit l'importance de ces travaux. Répétant les expériences de PASTEUR, il constate que l'urine, liquide si propice à la putréfaction, peut être conservée indéfiniment dans une atmosphère privée de germes, dans des appareils et des dispositifs de son imagination. Il s'empresse de conclure « *que ce sont ces mêmes germes, particulièrement saprogènes, si bien analogues aux levures et aux diverses espèces de champignons appelés moisissures, qui, en se déposant et en se développant sur les plaies, sont la cause génératrice la plus importante, la plus difficile à*

éviter, de la transformation putride du sang, de la sérosité des tissus mortifiés par l'action de la violence, qui engendrent la fièvre chirurgicale ».

Il oppose, dès ce moment, contre les germes des méthodes antiseptiques. Il essaie de « réaliser autour des plaies une atmosphère privée de germes, aseptique » — « ni production de pus de mauvaise nature, ni de fièvre chirurgicale » — « la réunion per primam deviendrait la règle ». Il essaie en premier lieu comme moyen antiseptique l'acide phénique, dont la valeur fermenticide venait d'être démontrée par le Docteur LEMAIRE de Paris et qui faisait ses preuves appliqué à la salubrité des égouts de la ville de Carlisle. « Il tâtonne, ne se laisse pas rebuter par les succès, en recherche la cause, et se convainc de plus en plus de la nécessité d'apporter à la préparation, à l'exécution d'une opération chirurgicale et aux pansements consécutifs, la précision d'un Pasteur expérimentant dans son laboratoire ».

Après six ans d'application et d'expérimentation, sa méthode est mise au point, ces procédés publiés révolutionnent le monde médical. Après quelques années de discussions et d'hésitations, plus heureux que son devancier SEMMELWEISS, il réussit à entraîner dans son sillage les chirurgiens et les accoucheurs les plus renommés.

BISCHOFF à Bâle, STADFELDT à Copenhague, FRITSCH, SCHROEDER, BREISKY en Allemagne, LUCAS-CHAMPIONNIÈRE et TARNIER en France, deviennent les premiers accoucheurs propagandistes des méthodes listériennes.

« On prend mille précautions inutiles », dit LUCAS-CHAMPIONNIÈRE dans sa « **Chirurgie antiseptique** » en parlant de l'antiseptie, « et on néglige celle-là. Si un interne sait se purifier suffisamment, il peut vâquer à toutes ses occupations, faire les autopsies qui sont de son devoir, faire de l'anatomie et examiner ses malades sans danger. S'il est négligent des précautions antiseptiques, il aura beau se condamner à des quarantaines, il viendra toujours un moment où il empoisonnera ses accouchées. Des gens qui ne font jamais d'autopsies en tuent souvent beaucoup plus que des anatomistes soigneusement antiseptiques ».

Mais tout cela n'était que des suppositions étayées sur des résultats cliniques; il fallait la preuve scientifique.

Dès 1863, MAYER, MAYERHOFER et ROKITANSKY s'étaient appliqués à déterminer la nature des microorganismes qu'ils rencontraient constamment dans leurs examens microscopiques des lochies. Puis COZE et FELTZ de Strasbourg ont le mérite d'avoir donné, six ans plus tard, la première description « *de nombreux points mobiles, isolés ou disposés en chaînettes* », constatés à l'examen microscopique du sang d'une accouchée infectée, germes que WALDEYER, RECKLINHAUSEN et ORTH, suivant les mêmes méthodes, devaient retrouver en 1872-1873 à la nécropsie, dans l'utérus et le péritoine.

Ces auteurs se bornent cependant à de simples constatations, insuffisantes à elles seules à donner la certitude sur la valeur pathogène des microcoques observés.

« *Je crains bien de mourir avant d'avoir vu le vibrion qui produit cette fièvre !* », s'écrie HERVIEUX, alors médecin de la Maternité, en terminant son rapport sur la septicémie puerpérale, dans la mémorable séance de l'Académie de Médecine de Paris, tenue sous sa présidence, le 11 mars 1879. La réponse ne se fait pas attendre. PASTEUR est présent. Il s'est adonné depuis 1875, avec ses collaborateurs JOUBERT, CHAMBERLAND, ROUX, puis DOLÉRIS, à l'isolement du redoutable « vibrion ». Ses multiples expériences ne permettent plus le doute sur ses conclusions. — « *Que l'Académie me permette* », répondit-il, « *de dessiner sous ses yeux le dangereux microbe auquel je suis porté en ce moment à attribuer l'existence de cette fièvre..... C'est vraisemblablement l'une des nombreuses espèces ou variétés de ces petits microorganismes que j'ai rencontrés si souvent dans mes études depuis 1860, qui ont la forme de petits chapelets de grains sphériques* ».

Et le mardi suivant, il peut présenter à la Société Savante des observations cliniques concluantes, recueillies dans le service même de HERVIEUX, ainsi qu'à Lariboisière, observations de femmes atteintes d'infection puerpérale chez lesquelles il a constaté ce même microbe, appelé depuis « *strep-tococcus pyogènes* », aussi bien dans les lochies que dans le

sang prélevé par piqûre d'épingle au doigt, encore pendant la vie.

A partir de cette date, les travaux se multiplient sur le problème bactériologique de l'infection puerpérale sous tous ses rapports.

Ce sont, tout d'abord CHAUVEAU — 1882, ARLOING — 1884, BUMM et Fernand WIDAL — 1887-1889 — qui arrivent à reproduire, par inoculation au lapin, les différentes formes de l'infection; il leur semble évident, à ce moment, que le streptocoque de Pasteur, à lui seul, suffit à produire toutes les formes cliniques et leurs diverses lésions anatomiques, que ces variétés ont une porte d'entrée commune, la cavité utérine, et que leur individualité dépend uniquement du degré de virulence du microbe.

« De l'ensemble de cette étude se dégage, dit WIDAL dans sa thèse de doctorat en 1889, cette conclusion générale qu'un seul organisme, le *streptococcus pyogenes*, suffit à produire les différentes formes cliniques et anatomiques, aiguës ou chroniques, de l'infection puerpérale vulgaire à porte d'entrée utérine. Il détermine la fausse membrane fibrineuse, le thrombus de la phlegmatia alba dolens, de simples altérations histologiques des parenchymes aussi bien que le pus des abcès. Le polymorphisme des lésions qu'il occasionne est le point le plus intéressant de son histoire..... Ces formes morbides si diverses sont expliquées, dans l'immense majorité des cas, par les variations dans la virulence des microbes qui sont leur cause commune.....

.... Jusqu'à présent, dans l'étiologie des maladies infectieuses, on a coutume de compter seulement avec quatre facteurs :

- la nature du microbe pathogène,
- la quantité de germes infectants,
- la porte d'entrée par laquelle ils pénètrent,
- le terrain sur lequel ils évoluent;

il faut s'habituer à compter avec un cinquième : la virulence. »

Mais une autre idée se faisait jour. DOLÉRIS, dès 1880, avait décrit dans sa thèse inaugurale plusieurs sortes de micro-

organismes existant dans les lochies des infectées. BAR, en 1883, compare la fièvre puerpérale aux infections d'ordre chirurgical avec pour point d'inoculation les excoriations vulvo-périnéales et la plaie placentaire; il était alors logique de supposer que d'autres espèces microbiennes pouvaient s'y développer et la spécificité de la fièvre puerpérale est bientôt combattue puis niée. En Allemagne, DODERLIN, WALTHARD, KRÖNIG et MENGE continuent leurs recherches, étudient les cas de rupture prématurée des membranes, rétention placentaire... et établissent la possibilité de l'auto-infection par les multiples germes qu'on peut rencontrer dans les voies génitales. Mais il faut arriver aux travaux des bactériologistes modernes pour voir étudier puis isoler un assez grand nombre de germes pouvant infecter la plaie placentaire. Parmi ces auteurs nous devons citer les noms de BAR et RENON, BRINDEAU, JEANNIN, HALLÉ, SCHOTTMULLER, LEMIERRE, VAUCHER et WORINGER, BOEZ et KELLER, LEHMANN et FRAENCKEL, BINGOLD.....

De toute façon, la découverte de l'origine infectieuse de la fièvre puerpérale en avait profondément modifié le traitement.

Nous avons vu que la méthode antiseptique de LISTER avait été suivie; LUCAS-CHAMPIONNIÈRE, BISCHOFF, STADFELDT, TARNIER et ses élèves lancèrent l'acide phénique puis le sublimé, et ce fût la période des injections vaginales. Vint ensuite le moment où l'asepsie remplaça l'antisepsie et où les accoucheurs cherchèrent non pas à détruire, les germes des voies génitales, mais à ne pas en apporter d'autres. L'heureux résultat de ces méthodes de prophylaxie s'exprime par la baisse considérable de la mortalité par infection puerpérale; nous avons déjà donné les statistiques de TARNIER à la Maternité. Voici encore quelques chiffres :

— à l'hôpital Lariboisière avec le Professeur PINARD, de 1882 à 1889, sur 12.580 accouchements, la mortalité par infection ne dépasse pas 0,39 pour 100;

— à la Clinique Tarnier, dans le service du Professeur BUDIN, de 1899 à 1902, une mortalité moyenne de 0,28 pour 100 par infection;

— au Grand Hôtel-Dieu de Lyon, avec DELORE, mortalité de 0,73 pour 100;

— dans les services de la Charité de Lyon, de 1880 à 1889, mortalité de 1,49 pour 100 et à l'Etranger les chiffres sont à peu près équivalents.

CHAPITRE II

L'INFECTION PUERPERALE DE NOS JOURS PATHOGENIE

L'histoire de l'infection puerpérale nous a amené à l'époque contemporaine.

Nous décrivons maintenant sous ce nom « l'ensemble des infections, locales ou générales, ayant pris naissance au niveau de l'appareil génital de la nouvelle accouchée — ce qui élimine les infections médicales ou chirurgicales, telles que la tuberculose, la grippe, la colibacillose..., capables d'apparaître durant les couches, de revêtir parfois et de ce fait une allure particulière, mais n'ayant pas eu l'appareil génital pour porte d'entrée ».

Au début de cette étude, nous avons donné quelques chiffres sur la fréquence de l'infection puerpérale et sur la mortalité qu'elle comporte. Il nous faut revenir sur ce point. En effet, lorsque l'on consulte ou que l'on désire établir des statistiques de morbidité, on s'aperçoit qu'il n'est pas aisé de se faire une idée de la définition d'ensemble de l'infection puerpérale au point de vue clinique. Il est admis de se baser exclusivement sur la température. Mais alors que certains considèrent comme infectée toute femme dont la température dépasse 38° dans les suites de couches, abstraction faite de la température qui se produit pendant les vingt-quatre heures suivant l'accouchement, pour d'autres « 38°, ce n'est pas assez; il faut au moins 39° ». Et puis, sans insister sur la complaisance plus ou moins consciente du médecin qui « soigne » sa statistique, il y a bien encore un peu de vérité dans la pensée de PORAK lorsqu'il disait : *« il est difficile de se rendre toujours exactement compte de la nature de la fièvre qui peut survenir pendant les couches..... »*

Enfin, il y a des femmes aussi qui « font un peu d'infection puerpérale avec une température normale, qui ont des lochies fétides, qui expulsent des caillots fétides, qui ont un pouls rapide, un faciès peu satisfaisant ».

Cette remarque était nécessaire pour comprendre les différences notables que l'on rencontre dans les statistiques des différents accoucheurs. Nous avons déjà cité les chiffres donnés par le Professeur BRINDEAU et le Professeur HAUCH pour leur service respectif :

— morbidité par infection puerpérale de 25 à 30 pour 100;

— mortalité par infection puerpérale de 0,15 à 0,50 pour 100.

Le Professeur JEANNIN, à la Maternité de la Pitié, entre 1924 et 1928, donne le chiffre de 2,3 pour 100 pour la morbidité par infection puerpérale et une mortalité de 0,21 pour 100.

A la Maternité de l'Hôpital Saint-Louis, de 1920 à 1933, la mortalité moyenne par infection puerpérale a été de 0,154 pour 100.

A la Clinique Baudelocque, de 1921 à 1931, elle a été en moyenne de 0,18 pour 100 avec des écarts de 0,51 et de 0,04 pour 100.

Il serait fastidieux de donner davantage de chiffres. Tous ceux que l'on a publiés pour les différentes Maternités, aussi bien en France qu'à l'Etranger, sont sensiblement les mêmes. Nous-mêmes, à la Clinique Tarnier, pour ces deux dernières années, sur 3.724 accouchements contrôlés, avons enregistré une mortalité de 0,21 pour 100 par infection puerpérale — (8 cas de mort par infection puerpérale) — alors que la mortalité totale, pendant la même période, a été de 0,64 pour 100 — (24 cas de mort). — De ces statistiques, deux faits doivent être retenus :

— 1° la mortalité par infection puerpérale est sensiblement la même dans les Maternités de tous les pays; son chiffre n'a pas bougé depuis une trentaine d'années;

— 2° la mortalité par infection puerpérale représente, à l'heure actuelle, entre le 1/3 et le 1/4 de la mortalité totale des femmes enceintes, parturientes ou accouchées.

Si l'on envisage maintenant le pourcentage des cas de mort par rapport au nombre de cas d'infection puerpérale, on voit que la mortalité dans l'infection puerpérale est de :

- 3,5 pour 100 pour BUDIN,
- 4,8 pour 100 pour BRINDEAU,
- 12 pour 100 pour JEANNIN.

C'est qu'en effet, l'infection puerpérale réalise des formes, localisées ou généralisées, de gravité fort différentes. A côté de formes légères, heureusement les plus nombreuses, il est des formes graves et parmi elles certaines ont un pronostic particulièrement sombre, telles les péritonites qui donnent une mortalité de 83 pour 100 ou les septicémies dont la mortalité atteint 85 pour 100.

Cette notion du polymorphisme de l'infection puerpérale nous amène à insister sur ce caractère. L'infection puerpérale ne peut plus être considérée comme une maladie unique, homogène; ce n'est que par habitude du passé que l'on continue à désigner par ce nom une série « de cas qui n'ont vraiment de commun que ce seul fait d'apparaître à l'occasion de l'évacuation à terme ou avant terme de l'organe gestateur ». « La multiplicité » de l'infection puerpérale tient aux différences étiologiques et pathogéniques : « ce ne sont pas les mêmes microbes qui sont en cause, ce n'est pas le même terrain qui est frappé, ce ne sont pas les mêmes réactions que l'on voit se produire ».

Précisons donc maintenant cette pathogénie de l'infection puerpérale.

Tous les microbes pathogènes sont susceptibles de provoquer des accidents infectieux à point de départ génital chez la nouvelle accouchée; mais de tous, le streptocoque demeure incontestablement le plus souvent en cause et responsable de formes particulièrement graves.

Dans leur travail sur la bactériologie sanguine de l'infection puerpérale, en 1918, POTOCKI et FISCH l'accusent dans 44 pour 100 des hémocultures positives; COUVELAIRE et VINAVER le trouvent chez 38 pour 100 des femmes au cours du post-partum ou normal ou fébrile.

A côté de lui, on peut voir des infections puerpérales à staphylocoque, hôte fréquent du vagin; mais il faut être très prudent avant de l'incriminer, étant donné la facilité avec laquelle il peut infecter une hémoculture. Certains auteurs ont

encore montré la possibilité d'infection utérine à colibacille.

Quant au gonocoque, il provoque surtout des accidents locaux; toutefois, il peut aussi réaliser de véritables septicémies et surtout favoriser l'infection par le streptocoque — infections puerpéro-gonorrhéiques de SANGER et POZZI.

Les germes anaérobies enfin sont la cause des infections putrides et parmi eux nous signalerons le bacillus perfringens, le vibron septique, le bacillus ramosus, le bacillus fusiformis, le bacillus fonduliformis....., les streptocoques anaérobies. Outre leur action directe, ces germes jouent un rôle des plus importants en tant que germes associés, réalisant en particulier des conditions favorables à l'exaltation de la virulence du streptocoque. Il est à remarquer avec certains auteurs, que « quel que soit le nombre des bactéries à pulluler in utero, une seule espèce très généralement envahit l'organisme. C'est très souvent le streptocoque ».

L'infection par ces germes se fait de deux façons : ou bien ils viennent du dehors, ou bien ils existaient au préalable dans l'organisme même de la femme.

C'est à l'**infection hétérogène** ou infection par contagion que l'on attribue la grande majorité des cas graves d'infection puerpérale. Elle est admise par tous les auteurs. C'est contre elle que ce sont dressées les mesures d'antisepsie et d'asepsie, mesures prophylactiques qui ont amené, nous l'avons vu, la disparition des grandes et redoutables épidémies d'infections puerpérales.

Il s'agit habituellement de personnes porteuses de foyers de streptococcies, de staphylococcies ou de toute autre affection microbienne — et nous n'insisterons pas sur la multiplicité de ces foyers — qui contaminent directement la parturiente; ces personnes appartiennent souvent à l'entourage même de l'accouchée, mais ce peut être aussi le médecin ou la sage-femme.

La contamination peut encore se faire par des objets de toilette ou de pansement ou bien au cours d'un toucher septique.

BAR a montré combien l'encombrement des salles d'accouchées pèse lourdement sur les statistiques de mortalité par in-

fection dans les suites de couches — soit qu'il y ait contamination directe de femme à femme, soit qu'il y ait transmission des germes par le personnel qui, en pareil circonstance, n'a pas toujours la possibilité matérielle de prendre les précautions nécessaires; et nous connaissons l'exaltation de la virulence des germes par ces passages successifs.

De LEE a attiré l'attention sur les dangers des maternités annexées aux services de médecine ou de chirurgie générale, la transmission des germes pouvant se faire par l'air, sans même l'intermédiaire du personnel ou des objets. Cette idée vient d'être à nouveau étudiée par le Dr. Elizabeth WHITE, à la Maternité du Queen Charlotte's Hospital de Londres (« *The Lancet* », 1936-1-941).

Plus récemment, on a insisté sur le rôle des germes du rhino-pharynx, en particulier le streptocoque hémolytique, soit qu'il s'agisse de sujets présentant une affection aiguë, grippe, angine, coryza ou bronchite, soit qu'il s'agisse de porteurs sains de germes. On a même pu montrer des cas où l'infectée avait été contaminée par l'accoucheur ou la sage-femme présentant des streptocoques virulents dans la bouche ou le nez, même à l'état de microbisme latent, la contamination s'étant faite au moment de la période d'expulsion par des particules de salive, en disant à la femme de « pousser ».

Il semble que c'est le Dr. SÉDAILLIAN, de Lyon, qui ait rapporté — (*C. R. Soc. Biol.*, 1923, t. 88, p. 791) — la première observation épidémiologique d'infection puerpérale où les streptocoques isolés ont été étudiés par l'agglutination et la saturation des agglutinines et où la transmission par des porteurs pharyngés a pu être nettement établie. Nous signalerons encore du même auteur, sa thèse sur les streptocoques hémolytiques — Lyon, 1925 — et sa publication dans « *La Presse Médicale* » en 1931 (N° 72, 1325) où il étudie par les mêmes méthodes une autre épidémie d'infection puerpérale. Mais nous devons surtout citer les nombreux travaux des auteurs anglais :

— travaux de SMITH à Aberdeen :

« *Causation and Source of Infection in Puerperal fever* », 1931;

- « *Journ. Obstet. and Gynaecol. Brit. Emp.* », 1933, XL, 991;
— travaux de PAINE à Sheffield, « *Brit. Med. Journ.* », 1931, II, 1082;
— travaux de NIXON et de WRIGHT à Londres, « *The Lancet* », 1929, I, 1242;
— travaux de HARE, « *Journ. Pathol. and Bact.* », 1935, XLI, 499-513;
— et enfin, l'intéressant travail du Dr. DORA COLEBROOK, *Special Report Series, Medical Research Council* », N° 205, 1935;

tous montrant l'importance des germes transportés par les voies respiratoires des personnes qui entourent la femme au moment de l'accouchement et tous basés sur l'identification des streptocoques par les tests sérologiques. Ces travaux sont actuellement repris en Tchécoslovaquie par JAROSLAV DRBOHLAV, les accoucheurs anglais en ayant tiré une série de mesures prophylactiques très importantes sur lesquelles nous reviendrons.

C'est à ces germes du rhino-pharynx que l'on doit très certainement attribuer les petites épidémies d'infection puerpérale que l'on observe, à l'heure actuelle, dans les Maternités à l'occasion, le plus souvent, d'un mauvais état sanitaire saisonnier, alors que sévissent de petites épidémies de grippe, de coryza, de scarlatine. On a même publié quelques épidémies où le même streptocoque a été retrouvé dans les lochies ou dans le sang des accouchées infectées : EPARVIER et RHENTER à Lyon, DAFOE à Toronto. L'allure clinique de ces petites épidémies est très variable; au cours de certaines, on observe des cas de plus en plus graves, la virulence des germes s'exaltant par passages successifs; dans d'autres, au contraire, les cas sont graves d'emblée et presque exactement identiques, en particulier, par les tracés thermiques et les complications qu'ils déterminent; et l'on retrouve ainsi parfois, de nos jours, « ce génie épidémique » bien connu, nous l'avons vu, des anciens accoucheurs qui ont décrit des épidémies à forme typhoïde ou péritonéale par exemple.

La mortalité par infection puerpérale n'a pas varié depuis quelques dizaines d'années, disions-nous précédemment; il n'en est pas de même pour les autres maladies infectieuses et l'on

trouve, dans l'« *American Journal of Obstetrics* » de 1917, une statistique fort suggestive à cet égard : sur 100.000 habitants, le taux de mortalité, pendant les années de 1890 à 1913, est tombé :

- pour la fièvre typhoïde de 46,3 à 17,9
- pour la diphtérie de 97,8 à 18,8
- pour la tuberculose de 252 à 147,6

alors qu'il s'est élevé, pour les maladies de la grossesse et de l'accouchement de 15,3 à 15,8.

C'est sur cette persistance de l'infection puerpérale que se sont basés les partisans de l'infection autogène pour défendre leur théorie pathogénique, théorie qui a été fort discutée et dont les limites restent réduites : « les perfectionnements apportés aux méthodes aseptiques, la stérilisation rigoureuse des instruments et des pansements, l'emploi des gants n'ont que légèrement influencé les statistiques. Que faut-il en conclure, sinon qu'il y a une source d'infection qui échappe à nos méthodes aseptiques et antiseptiques ? Où peut-elle siéger, sinon dans l'organisme de la femme elle-même ? — Et il y a une autre constatation non moins inquiétante. C'est de voir mourir d'infection puerpérale des femmes dont l'accouchement s'est fait le plus normalement du monde, dans un milieu chirurgicalement propre, et qui n'ont subi ni toucher, ni intervention. Ces cas restent inexplicables, si on n'admet pas la possibilité d'une infection autogène ».

L'**infection autogène** comprend tout d'abord les cas de femmes porteuses de foyers d'infection en évolution, tels que pyodermites, furoncles ou érysipèle, infections du rhino-pharynx, infections buccales, sinusites, grippe ou même simple coryza. Mais, en réalité, il ne s'agit là, le plus souvent, que d'auto-contaminations, la femme portant à la vulve ou dans le vagin des doigts ou des objets de toilette souillés de germes. Exceptionnellement, l'infection semble se faire par voie sanguine; cette infection hématogène a été signalée par le Dr. CHOMÉ dans les cas de grippe et par R. A. JOHNSTON et H. J. MORGAN dans les cas de pneumonie.

L'infection autogène comprend encore les cas où la femme présente un foyer d'infection génitale. « Nous n'insisterons pas

sur le réveil possible, au cours de la grossesse, d'une ancienne lésion salpingienne qui peut déclencher des accidents infectieux très graves à la suite de l'accouchement; de tels faits ne rentrent pas, à proprement parler, dans le cadre de l'infection puerpérale. Mais il arrive assez souvent que la femme présente une infection des voies génitales au moment de l'accouchement et l'on a signalé des infections puerpérales mortelles ayant eu pour point de départ une métrite du col, un abcès de la vulve ou de la glande de Bartholin (ANDÉRODIAS et BALARD). Ces cas demeurent cependant fort rares et la grande majorité des femmes qui présentent des infections du vagin ou du col, ont des suites de couches parfaitement normales (COMMANDEUR et GAUCHERAND).

On voit des femmes accoucher alors que la vulve est baignée de pus provenant d'une bartholinite ou d'un phlegmon de la vulve, sans que les suites de couches en soient troublées ».

A propos de ces cas où existe un foyer d'infection génitale, nous rappellerons l'opinion de NYULASY. Cet auteur considère la plupart des infections puerpérales comme la conséquence d'une endométrite végétante déciduale persistant après un premier accouchement — endométrite souvent d'origine syphilitique et dont les végétations s'infecteraient avec une grande facilité à la suite de l'accouchement.

Reste enfin le point de l'infection autogène qui a soulevé le plus de travaux et de discussions : la question des « *porteuses de germes* » saines — c'est-à-dire « les cas où les germes pathogènes ou devenus pathogènes existent au niveau des voies génitales de la femme, soit qu'ils y aient existé avant l'accouchement ou bien qu'existant au niveau de la vulve, ils aient été introduits dans l'utérus par un doigt ou un gant parfaitement stérile ». On conçoit aisément la présence possible, au niveau de la vulve, de tous les germes du milieu extérieur, saprophytes ou pathogènes, et ainsi l'ensemencement des voies génitales au cours d'un toucher, par exemple, même exécuté selon les règles de la plus stricte asepsie. Quant à l'existence de germes pathogènes et en particulier du streptocoque, dans les voies génitales d'une femme saine, rien, à priori, ne permet de l'admettre. De nombreux auteurs se sont occupés de

cette question; parmi les plus importants travaux, nous signalerons ceux de WINTER, de HALLÉ, de DOEDERLEIN, de KROENIG, de MENGE, de WILLIAMS, de NATVIG, de MANN AF HEURLIN, et plus récemment ceux de Mme VINAVER, de BIGGER et de GIBBON, d'APPEL, de LOESER. Ils ont tout d'abord étudié la flore microbienne du vagin en dehors de la grossesse et pendant la grossesse; ils ont montré le pouvoir bactéricide qu'acquiert la sécrétion vaginale pendant la grossesse et l'envahissement possible du vagin par les germes pathogènes à la faveur d'une lésion locale ou d'un trouble du métabolisme général, même chez des femmes en apparence bien portantes. Ils ont encore retrouvé tous ces germes pathogènes dans les lochies et dans l'utérus, même en dehors de tout signe d'infection apparente. Les recherches de KROENIG, de VOGEL, de JEANNIN avaient déjà montré qu'on trouvait des germes dans l'utérus chez plus de la moitié des accouchées; les recherches de VINAVER viennent confirmer ces résultats; cet auteur trouve, sur 625 accouchées, 240 fois — soit dans 38,10 pour 100 des cas — du streptocoque au niveau du col. APPEL, de son côté, a trouvé des streptocoques dans l'utérus, déjà pendant le travail, après la rupture de la poche des eaux, dans 30 pour 100 des cas chez les femmes qui avaient présenté une flore vaginale normale pendant la grossesse, et chez 83 pour 100 des femmes dont la flore vaginale avait été pathologique.

Enfin LOESER, dans un travail plus récent, trouve que les germes du vagin remontent toujours dans l'utérus et peuvent, dans tous les cas, être retrouvés sur la plaie placentaire. D'après lui, vers la fin du premier jour, les germes atteindraient l'orifice interne et le deuxième jour la plaie placentaire.

Un dernier point intéressant mis en évidence par ces travaux, c'est que l'envahissement microbien de l'utérus semble se faire à la faveur des germes anaérobies qui, pénétrant les premiers, favorisent le développement secondaire des aérobies.

« Les adversaires de la théorie de l'infection autogène, tout en reconnaissant ces résultats, ont objecté que dans ces cas il s'agit de germes d'espèces saprophytaires dénués de tout pouvoir pathogène. Et certains auteurs, comme WAEGELIUS, WIN-

TER, WALTHARD, de LEE, BROUHA, réservent le nom d'infection autogène aux seuls cas où les germes non pathogènes du vagin, les saprophytes, acquièrent des propriétés pathogènes ou exaltent leur virulence pour réaliser les diverses formes cliniques de l'infection puerpérale ». Quoiqu'il en soit, l'existence de germes pathogènes, dans les voies génitales de la femme, au début du travail, ne prouve pas que ces germes sont responsables de l'infection puerpérale. La plupart des recherches bactériologiques actuelles sur cette question sont d'ailleurs opposées à cette possibilité; telle est, par exemple, l'opinion qu'exprime Léonard COLEBROOK dans son article sur la prophylaxie de l'infection puerpérale, paru dans le « *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire* » (1936, vol. 43, N° 4) — opinion déduite de toute une série de recherches : « 2 à 3 pour 100 des femmes ont du streptocoque hémolytique dans les voies génitales, au début du travail — (L. COLEBROOK, « *Brit. Med. Journ.* », 1933, II, 723) — mais moins d'une sur dix parmi elles font de la fièvre durant les suites de couches — (TAYLOR et WRIGHT, « *Journ. Obstet. and Gynaecol. Brit. Emp.* », 1930, XXXVII, 213) — et les streptocoques qu'elles présentent au début du travail ne sont pas ceux qui causent la fièvre puerpérale — (LANCEFIELD et HARE, « *Journ. Exper. Med.* », 1935, LXI, 335) — ces expériences étant basées sur l'identification des streptocoques par les tests sérologiques.

Mais cet auteur va peut-être trop loin, lorsqu'il écrit, toujours dans le même article, que « ses expériences personnelles l'ont amené à nier l'infection hémotogène, même chez les porteuses de germes, et la possibilité de transformation du streptocoque banal en streptocoque hémolytique ». Nous ne le suivrons pas dans cette voie, car pour nous le pouvoir pathogène d'un germe demeure un caractère variable, qui dépend essentiellement du terrain où il se trouve. « *La maladie infectieuse*, a exprimé ROGER, nous apparaît comme relevant fréquemment de toute une série de microbes que nous portons constamment sur nos téguments et nos muqueuses..... Que, sous une influence quelconque, une perturbation survienne, les microbes envahissent l'économie, l'infection éclatera et l'on pourra dire très justement qu'elle est née spontanément, c'est-

à-dire en dehors de toute contamination. Les microbes qui s'élèvent ainsi du rôle d'épiphytes à celui d'agents pathogènes acquièrent une virulence plus ou moins grande ».

Actuellement, en effet, parallèlement à la virulence des germes, nous réservons une grande part au terrain dans la pathogénie de l'infection puerpérale, tant du fait de l'état local des voies génitales que des modifications humérales survenant chez la femme enceinte et récemment accouchée.

« *Puerperae tanquam vulneratae merito considerantur quibus ex levissimis causis febris inflammatoria accedere possunt* », écrivait JUNKER.

Mais on a peut-être trop exagéré la comparaison entre une blessée et la femme qui vient d'accoucher, présentant, même s'il n'existe pas d'autres solutions de continuité, une vaste plaie placentaire. L'accouchement est tout de même un acte physiologique; la muqueuse utérine n'est pas entièrement détruite au niveau de l'insertion placentaire et nous rappellerons les recherches histologiques de FRIEDLANDER, de KUNDRAT et d'ENGELMANN, de KLEIN, de LANGHANS, de KROENIG, de WORMSER, de RETTERER et de LELIÈVRE. Il n'en reste pas moins vrai qu'au niveau de la plaie placentaire aboutissent d'énormes voies d'absorption veineuses et lymphatiques, que les germes y parviennent facilement, qu'ils trouvent un milieu particulièrement favorable à leur pullulation dans cette espèce de vase clos que réalise l'utérus après l'évacuation de l'œuf, et cela d'autant plus que la plaie placentaire sera largement étalée, anfractueuse et recouverte de caillots de sang ou de débris ovulaires.

En plus de ces conditions locales qui favorisent l'infection, il faut tenir compte d'un facteur non moins important, l'état de moindre résistance de la nouvelle accouchée. HOFFMANN, en 1718, écrivait déjà : « *ex omnibus, quae universi corporis firmitudinem atterunt, idque ad morbos suscipiendos praeparant, vix quidquam efficacius est quam puerperium* ». Et BAR disait plus tard : « *ne sait-on pas que nul être n'est aussi fragile que la femme en couches ? Elle l'est au moment de son accouchement et, dans les services de chirurgie où se pratiquent les interventions les plus graves, on ne connaît rien de compa-*

nable à la facilité avec laquelle peuvent s'infecter les femmes en travail et à la violence avec laquelle se manifeste chez elles l'infection ».

Le laboratoire a prouvé que c'est là une loi générale, non spéciale au genre humain. Le Docteur CHOMÉ a montré qu'un streptocoque non virulent pour le lapin tue les lapines gravides aussitôt la mise-bas.

On a recherché la cause de cette fragilité dans les troubles qu'apporte la grossesse au fonctionnement du foie et des reins. On a encore incriminé la déminéralisation des tissus pendant la grossesse. BAR a montré qu'il existe chez la femme enceinte un fléchissement dans la production des anticorps. CATHALA et LEQUEUX ont montré que l'index opsonique s'abaisse aussitôt après l'accouchement. On a encore décelé dans le sang de la femme enceinte des propriétés spéciales qui témoignent de sa fragilité : phénomène d'Abderhalden, accélération de la sédimentation des hématies, hypercoagulabilité, augmentation de la viscosité. Mais il existe aussi chez la femme enceinte des moyens de défense. Nous avons déjà parlé des propriétés bactéricides de la sécrétion vaginale. WALTHARD et REIBER ont en outre constaté que le sérum des femmes enceintes agglutine les streptocoques de leur propre vagin à la dilution de 1 pour 2.000, alors qu'il n'agglutine les streptocoques étrangers qu'à 1 pour 450, et de façon plus générale le pouvoir agglutinant du sérum est augmenté au cours de la grossesse. Bien des hypothèses sont permises pour l'interprétation de ces faits, nous n'y insisterons pas.

Ce qu'il faut retenir de tout ceci, c'est que l'on trouve chez la femme enceinte un ensemble de phénomènes auxquels le Professeur JEANNIN a donné le nom de « **coefficient puerpéral** » ; c'est de lui, plus que de la virulence du germe, que dépend, tout particulièrement s'il s'agit d'une infection endogène, l'issue de la lutte engagée entre l'agresseur et l'organisme.

Nous ne pouvons encore apprécier pour chaque femme le « coefficient puerpéral » ; il est cependant un certain nombre de circonstances qui sont favorables à l'éclosion de la fièvre puerpérale.

Ce sont tout d'abord des conditions particulières tenant à

l'accouchement même : la durée du travail par l'épuisement organique qu'elle entraîne et sur laquelle a insisté DEMELIN — la rigidité des parties molles, cause de longue durée du travail et de lésions périnéo-vulvaires — la rupture prématurée des membranes favorisant l'infection amniotique qui est fréquemment suivie d'infection puerpérale vraie — les opérations obstétricales traumatisantes — les hémorragies — le placenta praevia — le choc obstétrical — la rétention des lochies ou des débris ovulaires, mais tout particulièrement la rétention du placenta.

Il est enfin un certain nombre de circonstances cliniques amenant une altération de l'état général, qui constituent autant de causes d'ordre général prédisposant à l'infection; ce sont les intoxications gravidiques et surtout l'albuminurie et l'éclampsie — les maladies générales et en particulier le diabète, l'alcoolisme, le paludisme, la tuberculose — toutes les maladies infectieuses enfin avec l'importance toute spéciale de la syphilis.

Nous nous sommes peut-être un peu longuement étendus sur la pathogénie de l'infection puerpérale. Pour nous résumer, voici comment l'on peut schématiser actuellement les faits avec la plupart des auteurs : les infections puerpérales se divisent, d'après leur pathogénie, en deux catégories. Tout d'abord, celles qui sont étroitement liées aux lésions des tissus maternels durant l'accouchement et pour lesquelles l'infection est due le plus souvent aux germes pathogènes banaux du vagin, mais quelquefois aussi aux germes extérieurs; ces formes demeurent habituellement localisées, mais peuvent aussi se généraliser.

D'autre part, toutes les grandes infections puerpérales où il n'y a pas eu de « traumatisme obstétrical » ou très peu, et où l'infection est due à un germe « venu du dehors ».

Nous verrons l'importance de ces faits au point de vue prophylactique. Dans ce but nous voudrions encore souligner quelques points pathogéniques :

— 1° le streptocoque est l'agent des formes les plus graves de l'infection; il est en cause dans près de la moitié des cas;

— 2° les germes du rhino-pharynx constituent pour la par-

turiente un danger constant d'infection; ils sont peut-être responsables de cas d'infection où l'accouchement a été normal et à propos desquels on a invoqué l'infection autogène pour expliquer les faits;

— 3° l'importance du terrain, tant au point de vue local que général.

CHAPITRE III.

LES TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES PROPOSES LEURS RESULTATS

Nous nous proposons, maintenant, d'envisager dans leur ensemble les principaux traitements prophylactiques qui ont été proposés dans l'infection puerpérale et les résultats de ces différentes méthodes. Nous remarquerons d'emblée que la plupart de ces traitements, en tous cas ceux qui ont un caractère spécifique, visent la lutte contre le germe le plus souvent en cause, le streptocoque.

Dès la fin du siècle dernier, en plus des méthodes de prophylaxie pure — aseptie et antisepsie — qui ont pour but d'empêcher la pénétration des germes pathogènes dans les voies génitales de la parturiente, on s'est efforcé de rendre l'organisme de la femme résistant à l'infection, et cela au moment où l'infection est encore localisée — stade de son évolution quelquefois très court —. Et ainsi, on a appliqué les différentes méthodes nées des idées nouvelles, soit en cherchant à conférer l'immunité par la vaccination ou la sérothérapie, soit en utilisant des substances chimiques ayant un pouvoir bactéricide ou provoquant la mobilisation des moyens de défense de l'organisme.

Les procédés d'immunisation tendent à fournir à l'organisme les anticorps spécifiques contre l'agent infectant, appelé par antinomie antigène; deux moyens, la sérothérapie et la vaccination. « *Dans la vaccination, comme l'a écrit PRUVOST, on se propose, par l'inoculation d'un antigène infectieux rendu inoffensif, de développer ou de renforcer, dans l'organisme récepteur, des propriétés défensives; on créerait ainsi une immunité active à laquelle l'organisme prendrait part.*

Toute passive, au contraire, serait l'immunité, on pourrait presque dire la vaccination indirecte, en deux temps, qui est à la base de la sérothérapie. On ne demanderait pas à l'organisme de prendre part à ces propriétés défensives, on les lui apporterait tout de suite, toutes faites, prises dans le sang d'un animal inoculé à cet effet, de sorte que l'organisme récepteur n'aurait qu'à les recevoir sans fournir, au moins en théorie, aucun effort ».

L'idée de protéger d'une maladie grave par la production dans l'organisme d'une réaction contre cette maladie atténuée est ancienne. Sans parler de l'histoire de Mithridate ou des pratiques de certaines peuplades primitives, elle semble remonter à la « **variolisation** » du dix-huitième siècle, méthode rapportée de Chine et mise à l'honneur en Europe par lady Montague. En 1798, JENNER remplace la variolisation par la « **vaccination** » comme moyen préventif de la variole, ce nom devait rester aux autres inoculations immunisantes.

Les principes de la vaccination ne deviennent cependant scientifiques qu'avec PASTEUR. En 1878, au cours de recherches sur le choléra des poules, il remarque que l'inoculation, à ces animaux, de cultures vieilles, non seulement ne leur donnait pas la maladie, mais encore les immunisait contre elle. Il a, alors, l'idée de généraliser cette méthode; il l'applique, tout d'abord, à la bactériémie charbonneuse et c'est, en 1880, l'expérience retentissante de Pouilly-le-Fort. Mais ne nous étendons pas davantage sur ces premières applications aux animaux qui n'ont pour nous qu'un intérêt historique.

Depuis la découverte de PASTEUR, les méthodes de préparations des vaccins se multiplient. En 1888, CHANTEMESSE et WIDAL montrent que des cultures stérilisées, non vivantes, sont capables de conférer l'immunité aux animaux tout autant que des cultures vieilles et vivantes; et la recherche des procédés de stérilisation des cultures commence. WRIGHT, en 1900, découvre que les cultures stérilisées par la chaleur conservent un pouvoir immunisant. Puis d'autres auteurs usent d'antiseptiques chimiques : VINCENT, l'éther; RANQUE et SENEZ, l'iode; COSTA, le formol; NICOLLE, une solution de fluorure de sodium.. Par ailleurs, BESREDKA utilise des bacilles vivants rendus inof-

fensifs par l'action du sérum d'un animal immunisé contre ce même microbe; ce sont les virus-vaccins... Voyons donc l'application de ces méthodes à l'immunisation contre le streptocoque dans l'état puerpéral. Nous n'avons pas la prétention d'être complet sur un sujet aussi vaste; nous n'envisagerons que les principaux travaux.

On s'est tout d'abord adressé à la **sérothérapie**. Après les recherches de CHAUVEAU, d'ARLOING et de ROGER sur l'animal, vers 1894, avec BAR, commencent les premiers essais d'immunisation; puis viennent le sérum de ROGER-CHARRIN et le sérum de MARMOREK. Mais ces expérimentations ne sont faites que dans un but curateur. L'usage du sérum antistreptococcique à titre prophylactique se résume d'ailleurs à quelques essais timides.

MAYER, en 1908 et PANKOW, en 1910, font des tentatives infructueuses. En 1924, ROBIOLIS essaie d'immuniser les femmes dont l'accouchement a été laborieux, en leur injectant, immédiatement après l'accouchement, 40 à 50 cc. de sérum antistreptococcique de l'Institut Pasteur. Il obtient une morbidité de 13 pour 100, mais sur un trop petit nombre de cas pour que l'on puisse en juger avec certitude. Vers la même époque, LOUROS essaie le sérum associé au vaccin; avec lui et son élève MAROUDIS, cette « *immunisation simultanée* » semble donner de bons résultats; ils injectent en même temps 500 millions de microbes préparés avec treize souches de streptocoques et 50 cc. de sérum antistreptococcique de Behring. Mais leurs essais sont repris par RUBIESKA et BIERMER et avec ces auteurs le traitement n'empêche pas quelques accouchées traitées de mourir de septicémie à streptocoque.

Dans l'ensemble, le sérum antistreptococcique administré à titre prophylactique n'a donc pas donné de résultats probants et plusieurs auteurs s'élèvent contre son emploi. Il faut d'ailleurs reconnaître les difficultés de la sérothérapie antistreptococcique : nécessité de sérums polyvalents fait que le streptocoque ne sécrète pas de toxine et l'on sait que « les sérums des animaux vaccinés contre de tels microbes se montrent en général d'une inefficacité remarquable ». D'autre part, il faut également reconnaître que le sérum antistreptococcique a été en somme assez peu utilisé dans un but pro-

phylactique. En Allemagne par contre, on le juge plus favorablement. HIRSH, BUMM, DARST et beaucoup d'autres se servent du « streptoserin », ancien « puerperalfieberserum Behring ». MEYER le recommande associé au « rivanol ».

La **vaccination antistreptococcique générale** semble avoir bénéficié d'une faveur plus grande. Son application est d'ailleurs de date relativement récente, à la suite des résultats qu'elle a donnés dans le traitement préventif des infections à streptocoques chez les blessés de guerre. En 1917, JOETTEN utilise, à titre prophylactique, un vaccin préparé avec six souches de streptocoques et où les germes sont tués par la chaleur et administrés en solution aqueuse. Il obtient ainsi une morbidité moyenne de 10,5 pour 100, morbidité d'autant plus faible qu'il administre davantage de vaccin.

LOUROS, en 1922 et RUBESKA en 1924 essaient un vaccin semblable et font deux injections intra-musculaires de ce vaccin, l'une vingt jours avant le terme de la grossesse, de 250 milliards de corps microbiens, l'autre, dix jours plus tard, de 500 milliards. Leurs résultats ne sont pas du tout probants.

En 1927, JAN KELEWITSCH utilise encore un vaccin préparé de façon similaire mais mixte, c'est-à-dire avec des streptocoques et des staphylocoques. Il abaisse la morbidité à 5,4 pour 100 chez les femmes auxquelles il a fait trois injections de vaccin; mais son expérimentation porte sur un petit nombre de cas et, ce qui constitue un obstacle important à la généralisation de sa méthode, son vaccin détermine toujours une réaction locale plus ou moins marquée et surtout une forte réaction générale avec frissons et ascension thermique à 40° chez plus de la moitié des femmes ainsi traitées.

A la séance de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie du 18 décembre 1920, LEQUEUX, LAFFONT et CHOMÉ donnent les résultats qu'ils ont obtenus dans la prophylaxie de l'infection puerpérale à l'aide du lipo-vaccin antistreptococcique de Lemoignic; dans ce vaccin les microbes sont enrobés d'huile avant d'être tués; procédé qui permet de ne pas lyser les corps microbiens, de moins modifier les antigènes et enfin qui assure une résorption lente, sans jamais donner de réaction violente. Les résultats obtenus, certes sur un petit nombre de cas,

ne sont pas entièrement démonstratifs; les chiffres de morbidité que donnent ces auteurs sont à peu près les mêmes que ceux que l'on trouve chez les femmes qui n'ont reçu aucun traitement prophylactique. Il en est de même pour les chiffres que donne HEITZ dans sa thèse, en 1921, avec l'emploi du même vaccin.

Par ailleurs, HAMM et MARXER essaient, sans succès, le virus-vaccin antistreptococcique de Besredka.

D'autres auteurs utilisent le vaccin à l'iode de RANQUE et SENEZ. Le Professeur BRINDEAU l'essaie dans les quinze derniers jours de la grossesse; BRAULT et RICHARD, en 1926, l'injectent immédiatement après l'accouchement. Les résultats de ces auteurs semblent plus favorables; sur 112 cas compliqués, ils obtiennent une morbidité de 24,8 pour 100, au lieu de 40 pour 100, proportion que l'on trouve habituellement en pareil cas.

Plus récemment, la vaccination préventive est reprise à la suite de son emploi par les chirurgiens avant les interventions.

Et, en 1933, LE LORIER publie, dans « *la Revue Française de gynécologie et d'obstétrique* », les résultats qu'il a obtenus par la vaccination générale pratiquée dès l'accouchement où des suites fébriles étaient à craindre. Il utilise le vaccin de FISCH, « dont l'élément principal est constitué par les différentes sécrétions de microbes préalablement déterminés — staphylocoques, entérocoques, colibacilles — et cultivés en laboratoire... Le principe de cette vaccination est une action non élective, pouvant s'homologuer en quelque sorte à celle des thérapeutiques de choc ». L'auteur se montre très enthousiaste de sa méthode. Il l'applique soit avant l'accouchement, soit au moment de l'accouchement ou immédiatement après; il fait sept injections sous-cutanées, une tous les deux jours, à doses progressivement croissantes. Sur 129 femmes traitées avant l'accouchement, il a eu 24 cas fébriles; sur 310 femmes vaccinées au moment de l'accouchement, 87 cas fébriles.

Dans l'ensemble, donc, la vaccination générale antistreptococcique dans l'infection puerpérale, malgré les différents vaccins essayés, n'a donné que des résultats inconstants, au point de vue prophylactique où nous nous plaçons. Si quelques au-

teurs persistent à s'en déclarer satisfaits, il faut reconnaître qu'elle a moins de vogue actuellement. Il en est de même à l'étranger et en Allemagne surtout où l'on insiste sur le fait que la vaccination n'entraîne un état d'immunité qu'après huit à 10 jours, phase négative de WRIGHT pendant laquelle peut se déclarer l'infection si on ne vaccine la femme qu'au moment de l'accouchement, comme on le fait souvent.

Mais une voie nouvelle était ouverte à la vaccination à la suite des travaux de Besredka. Cet auteur a montré qu'à côté de l'immunité générale, que l'on considérait toujours en fonction de la présence d'anticorps dans le sang, il existe une immunité tissulaire locale. « *Pourvu que les cellules possèdent une immunité naturelle ou acquise, les germes les plus virulents se trouvent réduits à l'impuissance et se comportent comme des saprophytes..* ». Or, on sait qu'il est très difficile de vacciner contre le streptocoque. « Il semble que cet agent pathogène occupe une place à part, tant par la résistance qu'il oppose aux tentatives de vaccination que par son incapacité d'engendrer des anticorps, ce qui explique les échecs presque constants de la vaccinothérapie et de la sérothérapie ». Mais de l'ensemble des expériences faites sur l'animal de laboratoire, il ressort que non seulement le streptocoque, mais aussi les filtrats de cultures de streptocoques possèdent une affinité élective pour l'appareil cutanéomuqueux. Ainsi l'antivirus de Besredka offrait le moyen « biologique, inoffensif et spécifique » de modifier la réceptivité des cellules.

Dès 1924, LÉVY-SOLAL et SIMARD utilisent la vaccination locale à titre prophylactique et RAVINA dans sa thèse, en 1926, montre les bons résultats qu'il obtient avec « les pansements intra-utérins au filtrat de cultures de streptocoques ».

Il faut cependant remarquer qu'à titre préventif pur, cette méthode n'a été appliquée que « dans les cas où des manœuvres intra-utérines longues et difficiles au moment de l'accouchement ou de la délivrance faisaient craindre une infection grave post-partum », c'est-à-dire que les indications en sont assez limitées; en outre, cette méthode n'est pas à la portée de tous ceux qui font des accouchements, il faut bien l'avouer.

La troisième variété de médication microbienne, la **bactériothérapie**, a été également appliquée contre l'infection puerpérale à titre prophylactique. Dès 1908, la bactériothérapie lactique est utilisée en obstétrique et les travaux de BRINDEAU, de JEANNIN et de CATHALA, puis ceux de CHIRIÉ ont établi les résultats qu'elle peut donner. A côté de l'action vraiment parfaite de la bouillie lactique dans le traitement de plaies vulvo-vaginales, ses résultats, à titre purement prophylactique sous forme d'injections vaginales avant et pendant l'accouchement, d'injections utérines ou de pansements intra-utérins après l'accouchement, se sont montrés moins constants et moins nets. Plusieurs accoucheurs continuent cependant à préconiser son emploi dans ce but.

Nous en arrivons enfin au dernier groupe de traitements prophylactiques proposés contre l'infection puerpérale et qui appartiennent à la **chimiothérapie**.

Nous n'avons pas à parler ici des tentatives faites dans l'espoir de détruire les germes du vagin. A l'heure actuelle, d'ailleurs, tous les accoucheurs sont d'accord pour repousser définitivement cette idée. « Il ne peut être question de désinfecter le vagin par des microbicides chimiques dont l'action sur les germes reste hypothétique tandis que l'action nocive sur les tissus apparaît évidente ».

Avec la chimiothérapie prophylactive, on s'est tout d'abord efforcé de lutter contre l'énergie propre à la femme qui vient d'accoucher en provoquant la leucocytose artificielle.

BOUCHARD a essayé l'eau chloroformée. PANKOW, en 1910 et HOFBAUER ont pratiqué des injections d'acide nucléinique. SCHUMACHER a préconisé l'argychrome. En 1925, BECK fait baisser de 1/6 la morbidité par infection puerpérale, à l'aide d'injection sous-cutanée de 6 centigr. de nucléinate de soude.

Mais aucun de ces procédés ne donne de résultats véritablement satisfaisants.

Plus récemment, en 1934, LEMELAND conseille les injections préventives d'éthers diphénoliques, évitant ainsi la chute de teneur en glutathion des globules sanguins et maintenant l'activité de la respiration des tissus.

Parallèlement à ces essais, on a également utilisé des subs-

tances chimiques ayant une action bactéricide in vivo. Dès 1917, de HÉRAIN à la Maternité du Mans, à la suite des travaux de MAUTÉ, essaie les injections intra-veineuses de sulfate de cuivre, en solution à 1 pour 200. Il est suivi dans cette voie par NOIRET et CHIRIÉ prône la méthode à titre préventif.

En 1925, HEPTNER conseille, après les accouchements compliqués, les injections de tryptaflavine puis de rivanol. Cette méthode continue à jouir d'une certaine faveur en Allemagne, associée par plusieurs accoucheurs, nous l'avons vu, à la sérothérapie.

Enfin, on s'est adressé aux asénobenzènes, à la suite des résultats obtenus par BOUFFE de Saint-Blaise, JOANNY, MARBAIS, RIVIÈRE et LAPERVENCHE dans le traitement curateur de l'infection puerpérale depuis 1922. Après le novarsénobenzol, on utilise maintenant le sulfarsénol, moins toxique et à pouvoir bactéricide plus grand. A la suite d'accouchements difficiles, chaque fois que des accidents infectieux sont à craindre, ou même simplement chez les femmes surmenées, plusieurs accoucheurs conseillent l'injection de 12 centigr. de sulfarsénol, aussitôt après l'accouchement, dose que l'on répète une ou plusieurs fois, suivant les cas, tous les jours ou tous les deux jours. On a également préconisé le zinc-sulfarsénol de la même façon, mais à dose moitié moindre. Mais aucun des résultats donnés par les différents services, où ces deux produits ont été administrés, n'est véritablement démonstratif.

En résumé, multiplicité des traitements prophylactiques qui ont été tentés contre l'infection puerpérale.

Aucun n'a donné de résultats favorables de façon constante. En tout cas, aucun n'a réussi à s'imposer dans la pratique courante, et beaucoup d'accoucheurs, à l'heure actuelle, en France ou à l'étranger, ne font aucun traitement prophylactique. D'ailleurs de gros reproches doivent être faits contre ces traitements prophylactiques. Certains utilisent des produits toxiques; d'autres ne sont pas d'un usage courant; tous enfin ont été utilisés dans des cas particuliers; *aucun d'eux ne répond à ce que doit être un traitement prophylactique, c'est-à-dire d'un emploi absolument général et rigoureusement systématique.*

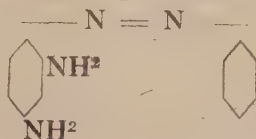
CHAPITRE IV.

LE PROBLEME ACTUEL DE LA CHIMIOOTHERAPIE, PROPHYLACTIVE AVEC LES CORPS DERIVES DE LA SERIE AZOÏQUE. EXPERIMENTATION CLINIQUE DU BENZYL-AMINO-BENZENE-SULFAMIDE

Nous venons de voir l'opinion que l'on pouvait se faire, jusqu'à ces temps derniers, sur la valeur pratique des différents traitements prophylactiques de l'infection puerpérale.

La découverte, relativement récente, du pouvoir anti-streptococcique de certains corps dérivés de la série azoïque vient de remettre cette question à l'ordre du jour et de permettre quelque espoir dans la possibilité d'un traitement prophylactique de l'infection puerpérale à streptocoques, autant par la valeur, par la rapidité d'action et par l'absence de toxicité des produits, que par leur mode d'administration simple, par voie buccale, réalisable dans toutes les conditions et ne comportant aucune contre-indication. Certes, la question est à son tout début et nous nous empressons d'établir que seul le recul du temps, l'expérimentation clinique systématique permettront de la juger avec certitude.

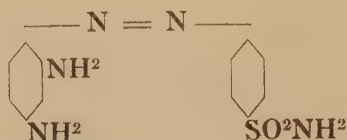
Le point de départ de tous les travaux actuels est dans les recherches d'HOERLIN, directeur scientifique de l'I. G. Farbenindustrie, sur les colorants pour l'industrie textile et en particulier la chrysoïdine, azoïque répondant à la formule :



— un azoïque, on le sait, est caractérisé par la présence de deux N échangeant entre eux deux valences :



En 1932, toujours dans les laboratoires de l'I. G. Farbenindustrie, les chimistes MIETZSCH et KLARER réalisent la synthèse de la sulfamido-chrysoïdine (4 sulfamido-2. 4. diamino-azobenzène) :



C'est alors que le Professeur DOMAGK en découvre l'action curative dans la septicémie expérimentale à streptocoques de la souris.

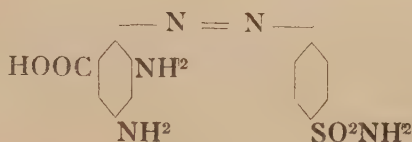
— « *Ein beitrag zur chemotherapie der bakteriellen Infektionen* », *Dtsch. med. Wochenschr.* N° 7-7, 2, 1935; « *Chemotherapie der bakteriellen Infektionen* », *Angewandte Chemie*, 1935-48-685. Cette découverte est très certainement l'un des événements les plus importants de la thérapeutique par l'importance du germe qu'elle permet de combattre et par l'orientation nouvelle qu'elle donnait aux recherches. DOMAGK utilise dans son expérimentation le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, spécialisé, dès février 1935, sous le nom de « **streptozan** » puis de « **prontosil** », et en l'administrant par voie buccale, pendant trois à cinq jours, au dixième et au cinquantième de la dose tolérée, il obtient la « guérison de la majorité des souris infectées » par l'injection intra-péritonéale de 0 cm³, 3 d'une solution à un pour mille d'une culture de streptocoques de vingt-quatre heures, alors que les témoins meurent en vingt-quatre à quarante-huit heures.

En Mai 1935, GIRARD présentait le « **rubiazol** » — première formule —, azoïque identique au prontosil. La première publication biologique est de LEVADITI et VAISMAN : « *Action curative et préventive du 4'-sulfamido-2, 4 diamino-azo-benzène et de quelques dérivés similaires dans la streptococcie expéri-*

mentale ». — « *Bulletin de l'Académie des Sciences* » du 13 mai 1935 et « *Presse Médicale* » du 25 décembre 1935.

Pour ces auteurs, la souris supporte, sans ennui, pendant cinq jours, 0 mgr. 25 par gramme par voie sous-cutanée. Ils obtiennent une survie de 47 pour 100 chez les souris traitées et infectées par voie péritonéale avec 0 cm³, 3 d'une dilution à 1 pour 5000 d'une culture de streptocoques de 24 heures — souche M —, alors que les témoins meurent avant la quarante-huitième heure; les souris traitées recevaient le jour de l'infection 5 mgr. de rubiazol et du deuxième au cinquième jour 2 mgr. 5 par voie sous-cutanée.

En Novembre 1936, en France, le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine était remplacé par le « rubiazol deuxième formule », connu pour l'expérimentation sous le nom d'azoïque IV et dont la synthèse avait été réalisée par GIRARD. Ce corps est le dérivé carboxylé de la sulfamido-chrysoïdine ou acide 4'-sulfamido-phényl-azo-2, 4-6-benzoïque dont voici la formule développée :

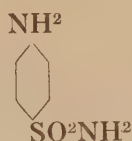


La première publication biologique sur ce corps est encore l'article déjà cité de LEVADITI et VAISMAN. Puis il est étudié par GLEY et GIRARD dans la « *Presse Médicale* » du 11 Novembre 1936 et surtout dans la thèse du D^r POULAIN, inspirée par GLEY : « *Contribution à l'étude expérimentale de la sulfamido-chrysoïdine et de quelques-uns de ses dérivés* ». (Thèse de Paris, 1936). Pour ces auteurs, il montre une activité expérimentale double de celle de la sulfamido-chrysoïdine, à poids moléculaire égal. Ce corps reste cependant un azoïque, de couleur rouge foncé, mais beaucoup moins colorant toutefois que le rubiazol première formule, (il colore peu les urines).

Pendant ce temps, une série de recherches étaient entreprises à l'Institut Pasteur de Paris sous la direction de FOURNEAU et donnaient un développement inattendu à la question

des corps dérivés de la série azoïque. J. et Mme J. TRÉFOUEL, NITTI et BOVET : « *Activité du p-amino-phénylsulfamide sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin* ». C. R. de la Société de Biologie du 23 novembre 1935. NITTI et BOVET : « *les septicémies streptococciques expérimentales et leur traitement par le p-amino-phénylsulfamide* », c. r. de l'Académie des Sciences du 30 mars 1936.

Ces auteurs montrèrent, en effet, qu'un des produits de coupure de la sulfamido-chrysoïdine, la p-amino-benzène-sulfamide :



est doué d'action anti-streptococcique et constitue le noyau actif de la sulfamido-chrysoïdine et de ses dérivés. Avec les souris infectées et traitées, ils obtiennent 50 pour 100 de survies durant plus de dix jours, alors que les témoins meurent dans les quarante-huit heures. Ce nouveau corps, la p-amino-benzène-sulfamide — 1162. F — où la fonction azoïque, fonction colorante, est éliminée, est peu toxique; d'après les chiffres donnés expérimentalement par DOMAGK et les pharmacologistes des laboratoires « Rhône-Poulenc-Spécia », il semble dix fois moins toxique pour la souris que le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine. Il est actuellement spécialisé en France et en Angleterre par différents fabricants; et, en Allemagne, il est présenté par l'I. G. Farbenindustrie sous le nom de « *Prontosil album* ».

La p-amino-benzène-sulfamide a été alors étudiée à fond par FOURNEAU et ses collaborateurs. (FOURNEAU, J. et Mme J. TRÉFOUEL, NITTI et BOVET : « *Chimiothérapie des infections streptococciques par les dérivés du p-amino-benzène-sulfamide* ». — c. r. des séances de la Société de Biologie, du 16 mai 1936) — et ces auteurs ont montré que la position même des différentes fonctions est capitale pour l'activité du noyau envisagé :

— si l'amine, au lieu d'être en para., est en ortho. ou en méta., l'activité a complètement disparu;

— si l'on remplace la fonction sulfamide, SO^2NH^2 , par les fonctions NH^2 , CN , SO^3H , AsO^3H^2 , CONH^2 , on obtient encore des dérivés inactifs;

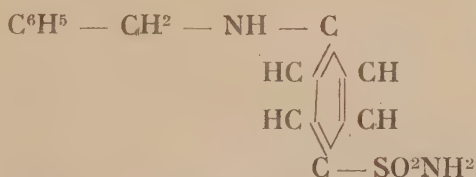
— l'alcoylation de la fonction sulfamide diminue l'activité proportionnellement au poids du radical substitué.....

Ils ont ainsi étudié plus de deux cent corps.

Pendant ce temps, GOISSEDET et ses collaborateurs découvrent que le dérivé N-benzylé de l'amino-benzène-sulfamide possède une grande activité dans la septicémie expérimentale de la souris.

— (GOISSEDET, DESPOIS, GAILLOT et MAYER : « *de l'action du radical sulfamide, SO^2NH^2 , sur l'infection streptococcique expérimentale de la souris* » — *c. r. de la Société de Biologie du 14 Mars 1936*).

Ce nouveau produit est en outre mieux toléré par les organismes; c'est d'ailleurs un fait connu que la substitution au groupe NH^2 est capable de diminuer la toxicité de certains corps aminés, par exemple l'acétaniline et l'aniline, de même la diphenylamine et l'aniline. Voici la formule développée de ce corps, benzyl-4 amino-benzène-sulfamide — **46 R. P.**, spécialisé sous le nom de « **Septazine** » :



Il n'a aucun goût, il est pratiquement insoluble dans l'eau. La dose maxima tolérée « per os » en est très élevée :

— chez la souris, elle est supérieure à 10 mgr. par gramme;

— chez le cobaye, elle est supérieure à 10 gr. par kilogramme;

— chez le lapin, elle est supérieure à 3 gr. par kilogramme;

— chez le chien, elle est supérieure à 2 gr. par kilogramme, d'après les expérimentateurs qui l'ont étudié. Son action est démontrée par le tableau suivant où sont résumés les résultats expérimentaux :

1 ^{er} jour, inoculation de 35 souris avec une dose 100 fois mortelle d'une culture de streptocoque-souche Dig. 7.				
	5 souris témoins	10 souris reçoivent 2 mgr. de Septazine par 20 gr. de poids.	10 souris en reçoivent 5 mgr. par 20 gr. de poids.	10 souris en reçoivent 10 mgr. par 20 gr. de poids.
1 ^{er} jour	++ v v v	v v v v v v v v v v	v v v v v v v v v v	v v v v v v v v v v
2 ^e jour	+++	v v v v v v v v v v	v v v v v v v v v v	v v v v v v v v v v
3 ^e jour		v v v v v v v v v v	v v v v v v v v v v	v v v v v v v v v v
4 ^e jour		+ v v v v v v v v v	v v v v v v v v v v	v v v v v v v v v v
5 ^e jour		+ v v v v v v v v	+ + v v v v v v v v	v v v v v v v v v v
6 ^e jour		v v v v v v v v	v v v v v v v v	v v v v v v v v v v
7 ^e jour		+ v v v v v v v v	v v v v v v v v	v v v v v v v v v v
8 ^e jour		v v v v v v v v	v v v v v v v v	v v v v v v v v v v
9 ^e jour		+ v v v v v v v	+ v v v v v v v v	+ v v v v v v v v v v
10 ^e jour		v v v v v v v	v v v v v v v v	v v v v v v v v v v
v = souris vivante. + = souris morte d'infection streptococcique				

Les souris traitées reçoivent la septazine, per os, une demi-heure après l'infection, puis les trois jours suivants. Les auteurs insistent, comme l'a fait DOMAGK, sur la nécessité de ne tenir compte que des expériences dans lesquelles les témoins meurent avant la quarante-huitième heure. Le traitement assure donc une survie de 60 à 90 pour 100, selon la dose ingérée. Une autre qualité de ce dérivé, intéressante à noter, est qu'il ne semble pas s'accumuler.

Du point de vue préventif où nous nous sommes placés, nous n'avons pas à envisager les dérivés solubles de la série azoïque qui ont été préparés strictement pour le traitement curateur des infections streptococciques. Nous arrêterons donc là ce court exposé chimique et expérimental. Toutefois avant d'aborder l'étude des applications cliniques de ces corps nous désirons rappeler brièvement les hypothèses émises sur leur mode d'action.

La plupart des auteurs qui ont étudié les corps dérivés de la série azoïque, ont trouvé qu'ils n'avaient *in vitro*, aucune action sur le streptocoque ou le staphylocoque. C'est l'opinion de DOMAGK, c'est également celle de LEVADITI et VAISMAN.

Toutefois FOURNEAU et ses collaborateurs ont remarqué

(C. R. Séances de la Société de Biologie, 13 juin 1936) que la p-amino-benzène-sulfamide exerce une action empêchante sur le développement des moisissures et de quelques végétaux supérieurs. D'autre part, COLEBROOK, BUTTLE et O'MÉARA (« *Mode d'action de la p-amino-benzène-sulfamide et du Prontosil dans les infections à streptocoques hémolytiques* » — « *The Lancet* », 5 Déc. 1936), ont montré que la même p-amino-benzène-sulfamide était bactéricide, in vitro, lorsque le nombre de streptocoques dans les cultures était minime, alors que le prontosil, dans les mêmes conditions, est sans action, sauf si on le réduit pour libérer le noyau 1162 F. En Amérique, LONG et BLISS ont fait les mêmes constatations : « *Activation de la solution de prontosil, in vitro, par réduction au moyen du Chlorhydrate de cystéine* ». — *Bull. John Hopkins Hosp.*, février 1937) — et ROSENTHAL a observé le même phénomène sur le pneumocoque : « *Action de la p-amino-benzène sulfamide sur le pneumocoque in vitro* » — (*Public Health Rep.*, février 1937).

In Vivo, l'action des dérivés sulfamidés est cependant certaine. Alors comment l'expliquer, si on admet que ces corps n'ont pas d'action bactéricide directe; nous connaissons d'ailleurs plusieurs produits, les arséno-benzènes en particulier, qui ont également une action réelle in vivo, alors qu'ils n'en ont aucune dans le tube à essai. Ces corps subissent-ils dans l'organisme une transformation les rendant germicides, ou bien leur action ne peut-elle s'exercer qu'en présence d'éléments de notre organisme mettant le germe que l'on attaque en état de sensibilité vis-à-vis du produit, ou bien enfin sensibilisent-ils le germe vis-à-vis des moyens de défense de l'organisme ?

LEVADITI et VAISMAN pensent que dans l'organisme le streptocoque « *s'entoure d'une capsule* » et ils émettent l'opinion que l'action du produit s'exerce sur cette capsule si bien que, celle-ci une fois détruite, les germes peuvent être phagocytés; de plus, le produit exercerait une action neutralisante sur l'hémolysine et la leucocidine sécrétées par le germe et destructeurs des globules du sang.

Cette interprétation n'a évidemment que la valeur d'une hypothèse; mais pour mieux saisir le mécanisme de l'action

des dérivés sulfamidés, signalons que ces corps ne créent pas d'immunité, les animaux guéris sont aussi sensibles que les autres à une nouvelle infection, le sérum d'un animal traité ne possède aucune propriété antistreptococcique lorsqu'on l'injecte à un autre animal — l'action de ces corps demande un certain temps pour s'exercer, ce qui laisse penser à LEVADITI et à VAISMAN que la contribution de l'organisme est primordiale.

Il ne semble pas, cependant, y avoir d'activation par le foie, comme on l'a parfois supposé pour le novarsénobenzol, ni par le système réticulo-endothélial.

D'un autre côté, FOURNEAU et ses collaborateurs ont émis l'hypothèse de « *l'action directe par coupure* ». Ces auteurs, nous l'avons vu, ont montré l'action anti-streptococcique de la p-amino-benzène-sulfamide.

Partant de ce fait, pour expliquer l'action in vivo des antistreptococciques sulfamidés, ils pensent que la molécule de sulfamido-chrysoïdine qui constitue ces corps, est décomposée dans l'organisme et que les deux noyaux benzéniques qui, réunis par une liaison azoïque, forment la sulfamido-chrysoïdine, sont séparés, en donnant naissance à une molécule de p-amino-benzène-sulfamide et à une molécule de triaminobenzène.

Différents phénomènes expérimentaux sont en faveur de cette hypothèse de l'action directe des azoïques par coupure dans l'organisme. Ce sont tout d'abord les travaux déjà cités de FOURNEAU et de ses collaborateurs et où ces auteurs ont montré que les modifications chimiques apportées à la chaîne diamino-benzénique ne modifient guère l'action de ces corps, tandis que si l'on touche à l'autre partie de la formule, au noyau para-amino-benzène-sulfamide, on annihile complètement le pouvoir anti-streptococcique.

En outre, NITTI et BOVET ont montré que l'on peut sensibiliser les cobayes à la sulfamido-chrysoïdine mais non au noyau para-amino-benzène-sulfamide. Or, on peut également sensibiliser des cobayes au triaminobenzène. Il est donc bien probable que dans l'organisme la coupure des azoïques se produit et que c'est par le triaminobenzène que la sulfamido-chrysoïdine est sensibilisatrice; il ne peut donc y avoir que bénéfice à le supprimer. D'autre part, COLEBROOK et ses collaborateurs ont

trouvé, nous l'avons vu, un minime pouvoir bactéricide in vitro au noyau para-amino-benzène-sulfamide, mais aucun au prontosil, à moins qu'il ne soit réduit. Or, si l'on considère le sang des malades ou des animaux traités, ce sang aurait, d'après ces auteurs, un pouvoir bactéricide in vitro, quel que soit le produit utilisé pour le traitement. Il faut donc admettre pour les azoïques qu'il y a eu coupûre et libération du noyau para-amino-benzène-sulfamide.

Enfin il est des preuves plus convaincantes. On avait déjà trouvé que divers colorants qui sont azoïques se coupent au niveau de la double liaison et SISLEY et PORCHER — « *du sort des matières colorantes dans l'organisme animal* » (c. r. Acad. des Sc., 1911) — avaient montré que la chrysoïdine se coupe en aniline et en triaminobenzène dans le tube digestif, sous l'influence des fermentations bactériennes. Le D^r KELLNER a repris l'observation de ces faits dans sa thèse — (Paris, 1936) — et il a étudié l'élimination de la sulfamido-chrysoïdine donnée par ingestion et par injection; on ne peut retrouver le noyau para-amino-benzène-sulfamide, mais l'on retrouve en partie le complément de la formule, le triaminobenzène et dit KELLNER : « *il est donc probable que l'azoïque, après avoir séjourné trente-six heures dans le tube digestif, a subi peu à peu un certain degré de réduction* ».

Ces faits ne sont pas cependant admis par tous. GLEY et GIRARD, dans un article de la « *Presse Médicale* » du 11 novembre 1936, écrivent qu'ils ont constaté que « les urines d'animaux ayant reçu de la sulfamido-chrysoïdine par voie parentérale ne contiennent pas de corps diazotable, donc pas de p-amino-benzène-sulfamide ni de tri-amino-benzène ». Pour eux, d'ailleurs, la sulfamido-chrysoïdine ne doit pas seulement son action anti-streptococcique à la para-amino-benzène-sulfamide qui peut être mise en liberté à ses dépens; ils croient au contraire « que le second noyau de sulfamido-chrysoïdine, réuni à celui de la p-amino-benzène sulfamide par la liaison azoïque, joue un rôle important pour le pouvoir anti-microbien et que la nature de ce second noyau peut modifier totalement ce pouvoir » — hypothèse qui expliquerait l'activité expérimentale de

l'azoïque IV qu'ils préconisent, activité nous l'avons vue, double de celle de la sulfamido-chrysoïdine.

Ce qu'il faut retenir de cet exposé, c'est que nous disposons de deux ordres d'antistreptococciques sulfamidés :

- d'une part les corps colorants,
- d'autre part les corps blancs, qui semblent moins toxiques.

Et il ne semble pas y avoir de contre-indications à leur utilisation préventive ou curative, surtout si l'on emploie les corps blancs dont la tolérance est très bonne; un état rénal précaire ne semble pas être une contre-indication (LEMIERRE, *Société Médicale des Hôpitaux*, 27 Mars 1936. — ANGHELESCO, LAZARESCO, PASCAL et POENARU, *Société Médicale des Hôpitaux de Bucarest*, Avril 1936, BLOCH MICHEL, CONTE et DUREL, *Presse Médicale*, 10 Octobre 1936); peut-être convient-il toutefois de ne pas donner des doses trop élevées chez des sujets constipés et chez ceux-ci, si l'on donne des laxatifs, il est préférable de choisir des laxatifs mécaniques.

Nous signalerons encore, sans y insister, l'action expérimentale des corps blancs sur les germes autres que le streptocoque — BUTTLE et STEPHENSON, qui avaient réussi à obtenir une souche de méningocoques virulente pour la souris, ont trouvé que la para-amino-benzène-sulfamide a une action certaine sur ce germe — (« *Lancet* », 6 Juin 1936, n° 5884), fait qui vient d'être confirmé par PROOM. (« *The Lancet* », 2 Janvier 1937, 16 et 13 mars 1937, 661). En Amérique, ROSENTHAL, comme nous l'avons vu, a montré l'action du même corps sur le pneumocoque. Quant à l'action sur le gonocoque et le staphylocoque elle est encore à l'étude, mais semble favorable pour certains auteurs.

Nous signalerons enfin les recherches qui ont été faites pour obtenir une synergie utile en associant les sels d'or aux dérivés sulfamidés (MAYER, *Académie de Médecine*, séance du 12 Mai 1936, « un exemple de synergie dans la chimiothérapie de la streptococcie expérimentale »).

Ces faits exposés, abordons maintenant l'expérimentation clinique des antistreptococciques sulfamidés. Nous ne nous

arrêterons pas sur leur emploi, le premier en date, en dehors des milieux obstétricaux, si intéressants que puissent avoir été les résultats. Contre l'infection puerpérale, ce sont tout d'abord les corps colorants, les premiers mis au point, qui ont été utilisés et cela dans un but curateur. Diverses publications de cas isolés montrent les résultats favorables obtenus avec ces corps, mais comme toujours, en matière d'infection puerpérale, l'évolution capricieuse de la maladie oblige à ne tenir compte que des résultats portant sur des cas nombreux.

C'est donc surtout le travail de COLEBROOK et KENNY qu'il faut retenir : « *Treatment with Prontosil of Puerperal infections due to Hémostyptic streptococci* » (« *The Lancet* » — 6 juin et 5 Décembre 1936). Ces auteurs ont traité 64 cas d'infection puerpérale, sérieuse, à streptocoque hémolytique, par le prontosil; sur ces 64 cas, il n'y a eu que 3 morts. La mortalité a donc été de 4,7 pour 100 et les auteurs insistent sur l'heureux résultat du traitement, en réunissant dans un tableau comparatif le pourcentage de mortalité des années précédentes, mortalité oscillant, pour les cas semblables, depuis 1931, entre 16,6 pour 100 et 31,6 pour 100.

En France, LEVADITI avait montré que la valeur prophylactique des antistreptococciques sulfamidés était supérieure à leur valeur curative. Et le Dr LACOMME rapportait à la séance de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de juillet 1936 — *Bulletin de la Soc. d'Obstet. et de Gyn.*, N° 7 — les premiers résultats d'une expérience faite dans le service du Professeur COUVELAIRE à la clinique Baudelocque, expérience d'abord restreinte et purement curative depuis juin 1935, puis systématique et à titre préventif depuis octobre 1935, de traitement de l'infection puerpérale par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine (rubiazol première formule). Puis, à la séance de juin 1937 de la même Société — *Bulletin n° 6* — il donnait les résultats de près de deux années de traitement prophylactique.

Ce traitement, il l'applique systématiquement à toutes les femmes, dès leur arrivée à la salle de travail et le prolonge durant les cinq premiers jours qui suivent l'accouchement. Il a tout d'abord utilisé le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine dont il donnait 2 gr. par jour, soit 8 comprimés de 0 gr. 25 centigr.; depuis novembre 1936, il se sert de la carboxy-sulfa-

mido-chrysoïdine, rubiazol deuxième formule, qui s'est expérimentalement montré plus actif et il en administre 1 gr. 60 par jour, soit 8 comprimés de 0 gr. 20 centigrammes.

Avec ce traitement prophylactique, la proportion des infections a été notablement inférieure à ce qu'elle avait été pendant les neuf années précédentes :

— 132 pour 1000 d'infections bénignes au lieu de 213 pour 1000;

— 1,94 pour 1000 d'infections graves au lieu de 8,90 pour 1000;

et la mortalité par infection puerpérale franche, contractée dans le service est tombée à zéro, tandis que « les phlébites, loin de participer à ce recul général, ont nettement augmenté » — 7.10 pour 1000 au lieu de 4 pour 1000. Ce dernier résultat ne semble pas devoir être attribué au traitement; le Dr LE LORIER a d'ailleurs signalé le même phénomène dans son service pendant la même période.

Le Dr LACOMME se montre dans l'ensemble favorable à la méthode, mais, comme nous le ferons nous-même il observe une sage prudence dans l'interprétation des résultats et pense, comme nous, qu'il faut attendre encore quelques années d'expérimentation patiente et soigneuse avant d'avoir une certitude absolue de l'efficacité du traitement.

Dès leur découverte, les corps blancs ont également été utilisés.

COLEBROOK, ayant obtenu chez l'animal les mêmes résultats que pour les dérivés azoïques, les étudie en clinique à titre curatif; il attend d'avoir traité un nombre de cas suffisants avec ces corps blancs pour publier ses résultats.

Disons, entre parenthèse, que le docteur COLEBROOK dispose au Queen Charlotte's Hospital de Londres, d'un service remarquablement installé, service où sont groupés de nombreux laboratoires et des salles d'hospitalisation exclusivement consacrées à l'étude de l'infection puerpérale.

FOULIS et BAR, dans « *The Brit. Med. Jl.* » du 27 février 1937 — (N° 3973, « *Prontosil Album in puerperal sepsis* ») — donnent les résultats qu'ils ont obtenus avec le « *prontosil album* » qui est, nous l'avons vu, le noyau 1162 F; sur 22 cas

de septicémie à streptocoques hémolytiques traités avec ce produit, ils ont obtenu une mortalité de 1,4 pour 100, alors que pendant les cinq années précédentes, dans le même service et pour des cas semblables, la mortalité s'élevait à 13,4 pour 100.

Au point de vue préventif, en France, quelques auteurs ont donné leur impression sur l'activité des corps blancs. C'est tout d'abord le Dr. RAVINA, à la même séance de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie où le Dr. LACOMME exposait ses résultats avec le rubiazol. Il y a fait part de son impression sur la benzyl-amino-benzène-sulfamide (septazine) — qu'il utilise de la même manière et qui, à la Maternité de l'Hôpital Lariboisière, a eu le même rôle tout en étant mieux tolérée.

Cette communication, ayant été faite au cours de la discussion, n'a pas été publiée dans le Bulletin, mais la question est reprise dans le « *Paris Médical* » du 19 décembre 1936 et le Dr. RAVINA insiste sur les bons résultats qu'il a obtenus.

Le Dr DALÉAS, Professeur de clinique obstétricale à Hanoï, dans le Bulletin de la Société de Médecine et de Chirurgie d'Indo-Chine — n° 1, Janvier 1937, « *Une épidémie d'infection puerpérale à la Maternité René Robin* » — se montre favorable au même produit tant au point de vue curateur que prophylactique.

C'est encore l'impression des Docteurs GOURNAY, PAREUX et LE BALC'H à la Maternité de l'Hôpital intercommunal de Montfermeil. — « *Contribution à l'étude clinique des antistreptococciques non azoïques* » dans la « *Biologie Médicale* », volume XXVII, supplément 1937.

Les Professeurs VORON et PIGEAUD de Lyon ont par contre donné, à la séance de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Lyon du 8 novembre 1937, les résultats qu'ils ont obtenus pendant un an avec la même benzyl-amino-benzène-sulfamide à titre prophylactique et leurs résultats sont évidemment peu concluants — morbidité par infection puerpérale de 11,3 pour 100 chez les accouchées non traitées; morbidité de 9 pour 100 chez les accouchées traitées avec un cas de mort. Le Professeur RHENTER, à la même séance, a également formulé quelques réserves sur l'action prophylactique du produit, d'après les résultats qu'il obtient dans son service. Mais, à

notre avis, ces auteurs semblent avoir administré des doses un peu faibles de benzyl-amino-benzène-sulfamide.

Par ailleurs, nous savons qu'actuellement plusieurs accoucheurs tentent une expérimentation clinique rigoureuse du même produit à titre prophylactique, mais leurs résultats ne sont pas encore publiés; parmi ces auteurs, nous signalerons tout particulièrement le Dr CHIRIÉ, accoucheur de la Maternité de l'Hôtel-Dieu.

Nous-mêmes, à la clinique TARNIER, dans le service du Professeur BRINDEAU et sous les directives du professeur agrégé LANTUÉJOUL, nous avons entrepris, depuis janvier 1937, un essai de traitement prophylactique de l'infection puerpérale à streptocoque avec la benzyl-amino-benzène-sulfamide. Nous allons en exposer les résultats obtenus jusqu'en octobre 1937, c'est-à-dire pendant près d'une année. Nous arrêtons à cette date notre publication afin de donner des résultats portant sur des faits homogènes; vers cette époque, en effet, nous avons apporté quelques modifications à notre méthode — modifications de détail seulement, d'ailleurs.

Voici comment, nous avons réglé cette expérimentation.

Nous avons tout d'abord décidé, pour simplifier, de ne traiter prophylactiquement :

- que les femmes enceintes à terme ou près du terme,
- que les femmes normales, éliminant toute parturiente pathologique, tuberculeuse, cardiaque, albuminurique grave par exemple, afin lors de la critique des résultats de ne pas être tentés de trop incriminer le terrain; toutes ces parturientes pathologiques ainsi éliminées ne seront d'ailleurs pas comptées dans nos statistiques. Puis nous avons décidé de ne pas faire le traitement systématiquement à toutes les femmes, mais seulement *systématiquement à une femme sur deux*, de façon à avoir un lot de femmes témoins et de façon à pouvoir donner des statistiques répondant à la règle des trois unités, unité de temps, unité de lieu, unité d'action.

Cette méthode nous a paru la plus logique. Elle n'est pas cependant suivie par tous, car elle se heurte à des difficultés pratiques que nous avons rencontrées et sur lesquelles nous n'insisterons pas, sans parler de l'esprit plus ou moins reven-

dicateur qui règne jusque dans les salles d'accouchées, les unes protestant parce qu'on leur fait avaler des comprimés, les autres en réclamant !

Nous instituons le traitement **dès le début du travail**, dès que la parturiente est admise à la salle de travail. On lui donne alors 2 comprimés à 0 gr. 50 de benzyl-amino-benzène-sulfamide, dose que l'on répète toutes les six heures, tant qu'elle reste à la salle de travail.

En cas de rupture prématurée des membranes, il est sage de commencer le traitement dès ce moment.

Le jour de l'accouchement, la femme doit avoir absorbé 8 comprimés, dose que l'on répète cinq jours de suite, puis les cinq jours suivants, nous donnons encore 4 comprimés par jour.

Au total, l'accouchée a donc absorbé 60 comprimés, soit 30 grammes de benzyl-amino-benzène-sulfamide en dix jours, dose peut-être un peu élevée et que nous avons d'ailleurs récemment diminuée.

Il arrive fréquemment que la parturiente présente des vomissements répétés pendant le travail et qu'ainsi elle rejette la plus grande partie du médicament absorbé. En pareil cas, il suffit de lui en redonner. Si l'intolérance gastrique devenait absolue, on pourrait envisager l'administration d'un produit soluble par voie parentérale. Une pareille éventualité est rare et durant toute notre expérimentation nous n'avons jamais été amenés à le faire. En tous cas le produit utilisé n'a, par lui-même, aucune action vomitive.

Nous ajouterons enfin que la benzyl-amino-benzène-sulfamide a été le seul traitement prophylactique utilisé pendant notre expérimentation, à l'exclusion de tous les autres.

Quels ont été les résultats de ce traitement ? Ou plus exactement étudions ce qu'a été l'infection puerpérale chez les accouchées ayant pris de la septazine et chez celles qui n'ont reçu aucun traitement prophylactique.

Nous avons contrôlé 1175 accouchements, pendant la durée de notre expérimentation — élimination faite des cardiaques, des tuberculeuses...; sur ces 1175 cas, 479 femmes ont été sou-

mises au traitement prophylactique. On s'étonnera peut-être qu'il n'y ait pas un nombre exactement égal d'accouchées traitées et non traitées — théoriquement en effet il est facile d'appliquer notre méthode qui est simple; mais pratiquement, il faut tenir compte des circonstances et en particulier de l'activité qui règne à la salle de travail, à certains moments, pour comprendre que l'on ait pu oublier d'appliquer le traitement de temps à autre.

Quoiqu'il en soit, voici un tableau comparatif des suites de couches des deux séries de femmes, dans les premières colonnes les femmes non traitées, dans les secondes colonnes les femmes qui ont absorbé de la septazine; nous y avons réuni les accouchées dont le post-partum a été normal et celles qui ont fait de la fièvre par infection puerpérale, élimination faite des cas où l'accouchée a fait de la fièvre par infection mammaire, pyélonéphrite... ou tout autre infection; pour être schématique, nous avons groupé les cas par rapport à la température et par rapport à la variété de l'accouchement.

	1175 Accouchements.				696 accouchées sans aucun traitement prophylactique. 479 accouchées ont pris de la septazine.					
	Nombre total de cas		Accouchement normal.		Accouchement dystocique.				Accouchées ayant présenté de l'infection amniotique.	
					Manœuvres obstétricales.		Interventions chirurgicales			
Suites de couches normales apyrétiques .	505	368	423	311	68	56	14	1	—	3
Suites de couches fébriles par infection.	97	15	67	4	19	11	11	—	5	2
1°) 38° < θ° < 38°5	55	13	46	3	9	10	—	—	—	1
2°) 38°5 < θ° < 39°	16	1	9	—	4	1	3	—	1	1
3°) θ° > 39°	26	1	12	1	6	—	8	—	4	—

Nous considérons comme cas d'infection puerpérale toute accouchée dont la température a atteint ou dépassé 38° dans les suites de couches.

La conclusion brutale est que :

— 15 accouchées, sur les 479 ayant pris de la septazine ont fait de l'infection puerpérale, soit une morbidité de 3,13 pour 100 par infection puerpérale;

— 97 accouchées, sur les 696 qui n'ont reçu aucun traitement prophylactique, ont fait de l'infection puerpérale, soit une morbidité de 13,93 pour 100 par infection puerpérale.

Mais il est intéressant d'étudier en détail ce qu'ont été ces cas d'infection. Nous le ferons par rapport à la température, comme nous l'avons établi dans le tableau précédent.

— 1^o) *Accouchées dont la température s'est élevé entre 38° et 38°5.*

Sur les 55 accouchées qui n'ont reçu aucun traitement prophylactique, nous avons observé :

- 8 endométrites simples;
- 2 périphlébites non variqueuses de la veine saphène interne;
- 25 cas d'infection légère, caractérisée par un peu de fièvre avec accélération du pouls, état général peu satisfaisant et petits frissonnements, mais sans aucun signe de localisation, le tout pendant un, deux, trois ou quatre jours;
- 20 cas enfin où le tracé thermique a présenté un petit clocher isolé à 38°-38°3 au plus.

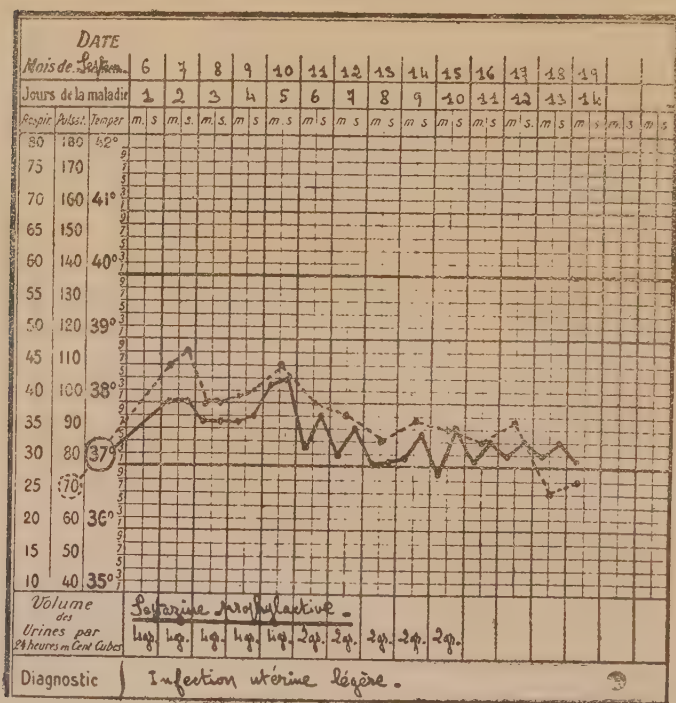
Sur les 13 femmes qui avaient absorbé de la septazine, il y avait :

- 9 accouchées dont la température a atteint une seule fois 38°-38°3 au plus, sans aucun autre symptôme d'infection;
- et 4 accouchées qui ont présenté une infection utérine légère.

Voici résumée, l'observation de ces 4 derniers cas, les seuls que nous jugeons utile de rapporter :

OBSERVATION I. — Mme L..., N^o 1457, primipare de 32 ans, perd prématurément les eaux dans la soirée du 3 Septembre 1937. Admise à la salle de travail le 4 au matin, on lui donne de la septazine, donc déjà un peu tardivement. Le travail est lent, le col s'œdématic et vers 20 heures, la température atteint 38°2. Le 5, l'infection amniotique s'accroît, le liquide amniotique s'écoule fétide, la température est à 38°5, le pouls à 120; on accouche alors la femme par forceps, après incision du col et épisiotomie, puis on pratique une délivrance artificielle.

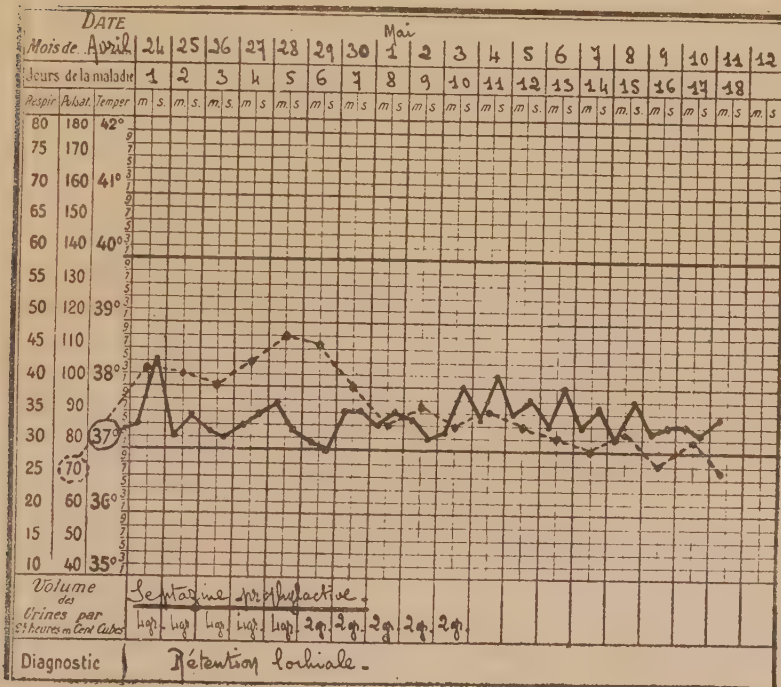
Voici la courbe de température des suites de couches :



Les deux ou trois premiers jours, cette accouchée a présenté des pertes un peu abondantes et fétides, en tout et pour tout.

OBSERVATION II. — Mme H..., N° 664, primipare de 26 ans est admise à la salle de travail le 22 Avril 1937 et reçoit de la septazine. Température, 37°3. Le 23, application de forceps TARNIER après 22 heures de travail, pour non progression de la tête et liquide teinté; délivrance naturelle.

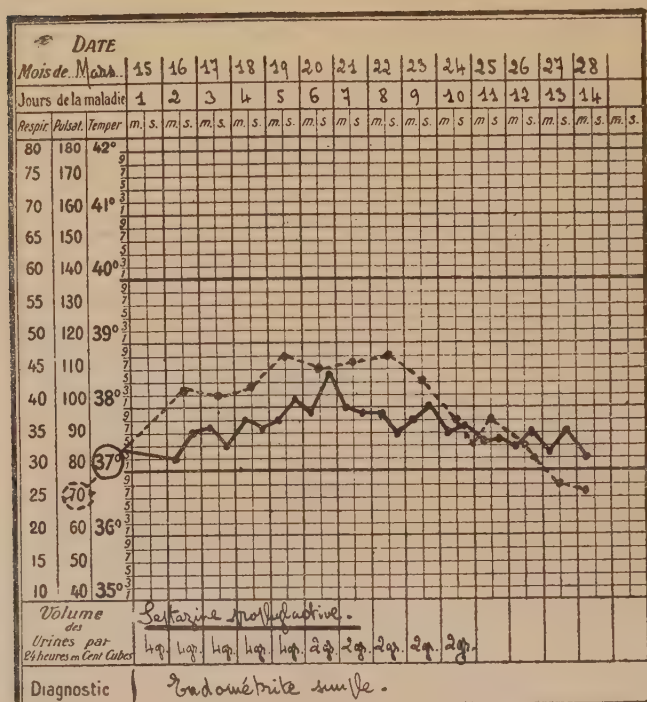
Voici la courbe de température :



Cette femme a fait un peu de rétention lochiale et l'on a constaté chez elle une corne utérine un peu sensible au palper.

OBSERVATION III. — Mme B... — N° 432, primipare de 26 ans, est admise à la salle de travail le 15 Mars 1937 et reçoit de la septazine. Température, 37°3. Version podalique suivie de grande extraction, épisiotomie, délivrance artificielle.

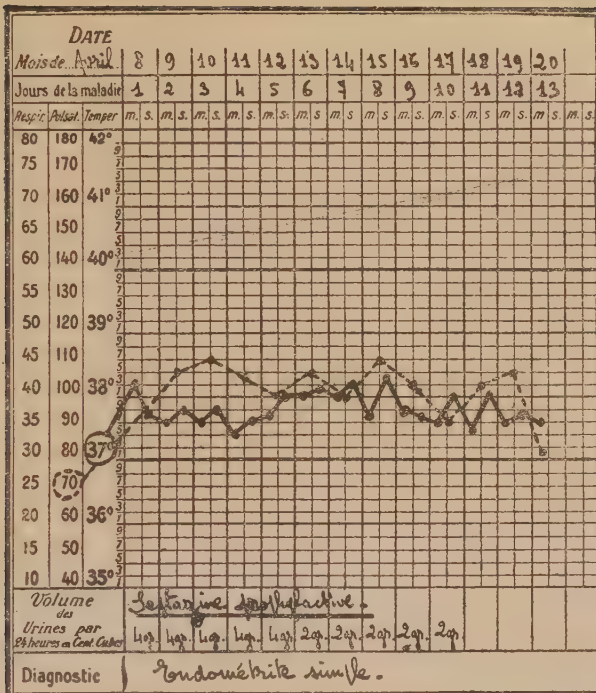
Voici la courbe de température des suites de couches :



Cette accouchée a fait une endométrite simple légère. Elle a présenté des pertes normalement abondantes, mais un peu fétides et l'utérus était sensible au niveau de ses cornes.

OBSERVATION IV. — Mme J..., N° 566, primipare de 22 ans, est admise à la salle de travail le 7 Avril 1937 et reçoit de la septazine. Température, 37°3. Accouchement normal, délivrance naturelle.

Température des suites de couches :



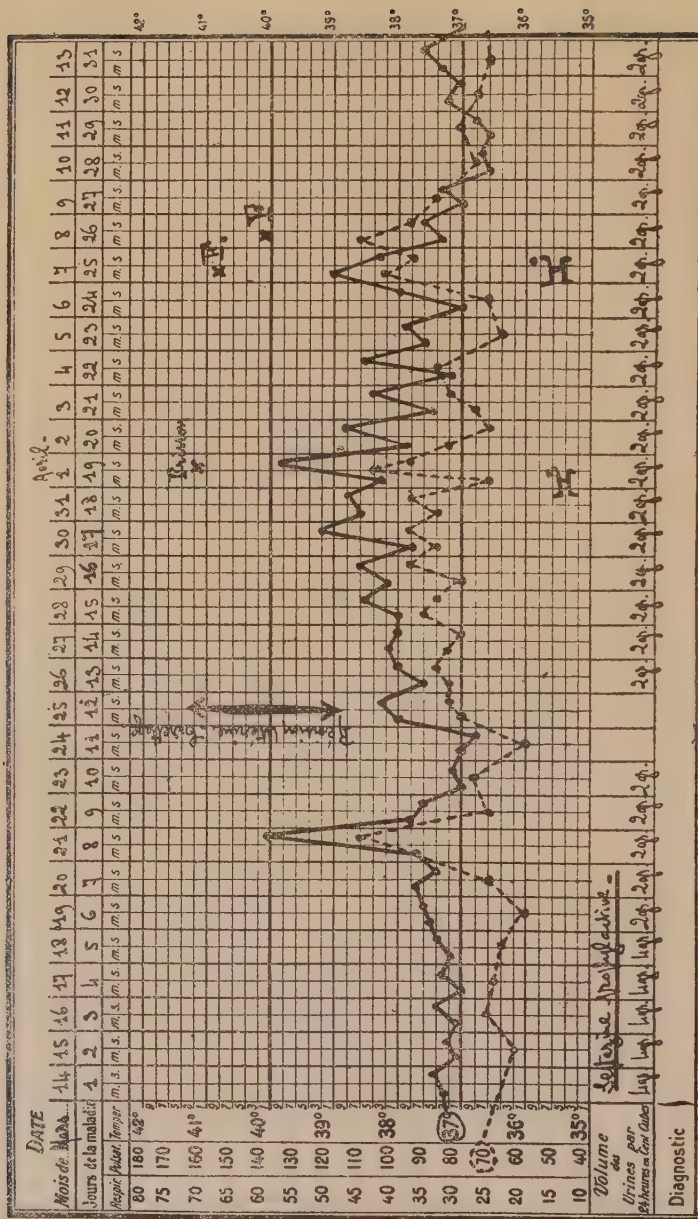
Cette accouchée traitée a présenté des pertes fétides pendant quelques jours; son utérus était un peu gros, mou et sensible au niveau des cornes, donc endométrite simple.

— 2°) *Accouchées dont la température s'est élevée entre 38° 5 et 39°.*

Sur les 16 femmes qui n'ont reçu aucun traitement prophylactique, nous avons observé :

— 11 endométrites (9 endométrites simples et 2 endométrites putrides);

— 5 cas d'infection à type de septicémie légère, sans signe



Le 21 mars, clocher à 40° en rapport avec une lymphangite du sein droit. Les suites de couches sont par ailleurs normales jusqu'à la veille du jour de sortie; l'utérus est en subinvolution, ce qui n'a rien de surprenant chez une multipare. Le 25 mars, le matin du jour où cette femme devait sortir, 12° jour des suites de couches, température à 38° et petite hémorragie. L'utérus est un peu gros et mou, mais non douloureux à la palpation. La femme continuant à saigner, on pratique une *révision utérine* et l'on doit utiliser la curette pour détacher et extraire un cotylédon et quelques caillots organisés.

A la suite de cette intervention, dont on connaît la gravité habituelle dans ces circonstances, on redonne de la septazine. Dans les jours suivants, la femme fait de l'infection, sans jamais cependant que l'état général soit grave. Deux hémocultures pratiquées le 1^{er} et le 7 avril, aux moments où la femme a fait des frissons avec clocher thermique à 41°, sont demeurées négatives. Le tout a duré une dizaine de jours et cette femme quittait le service le 16 avril dans un état de santé parfait.

Sur les 26 femmes qui n'avaient reçu aucun traitement prophylactique et dont la température a dépassé 39°, nous avons observé :

— 10 endométrites (6 endométrites simples, 4 endométrites putrides);

— 1 périmétrite (phlegmon du ligament large);

— 1 phlegmatia alba dolens;

— 13 cas d'infection à type septicémique, peu grave d'ailleurs et tous à hémoculture négative;

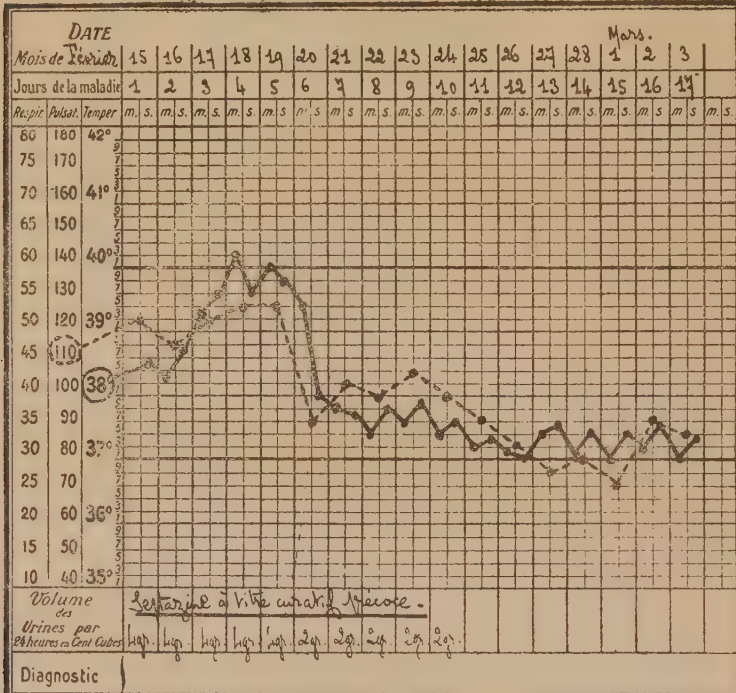
— 1 *péritonite suraiguë à évolution fatale*.

Nous désirons rappeler brièvement l'observation de deux de ces accouchées auxquelles nous avons donné de la septazine à titre curatif précoce :

OBSERVATION VIII. — Mme V..., N° 264, primipare de 32 ans, fait une rupture prématurée des membranes le 12 février 1937. Elle est admise à la salle de travail le 13; la présentation est très élevée et le travail traîne. Le 14, apparition de signes d'infection amniotique : température à 38°3 le matin, puis à 38°5 le soir. Le 15, le liquide amniotique s'écoule teinté et fétide; la température atteint 38°7. Alors seulement, devant cet état, on donne de la septazine à la femme. L'enfant

étant vivant, on pratique aussitôt une césarienne segmentaire chez cette primipare âgée, en travail depuis 48 heures, membranes rompues depuis 3 jours et présentant de l'infection amniotique.

Voici sa courbe thermique :

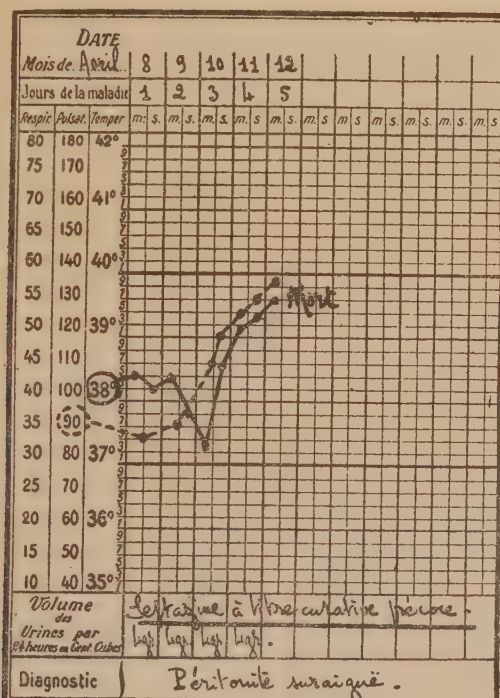


Le 17, dans la soirée, la femme tombe dans un coma vigil avec respiration stertoreuse et où l'élément rénal semble certain; le dosage de l'urée sanguine donne alors le chiffre de 0,90 pour 1000. Le lendemain la femme est sortie de son état comateux et l'on constate un syndrome de péritonisme passager avec vomissement et ballonnement du ventre; température à 40°2. Une hémoculture alors pratiquée est négative. L'état de la femme s'améliore ensuite rapidement.

Cette observation nous permet de penser que la septazine a eu, dans une certaine mesure une action favorable et en tout cas, ce qui n'est pas discutable, qu'elle a pu être administrée sans inconvénient à une femme en état d'azotémie.

OBSERVATION IX. — Mme T..., N° 564, secondipare de 28 ans, accouchée par césarienne pour bassin généralement rétréci, lors de sa première grossesse, six ans auparavant, est admise à la salle de travail, le 6 avril 1937. Le travail est lent. Le 7, apparition de signes d'infection amniotique : liquide teinté et un peu fétide, température à 38°3. On pratique alors une césarienne itérative basse, après 36 heures de travail et 6 heures d'épreuve du travail, césarienne suivie de ligature et de résection des trompes. Aussitôt l'intervention, on donne de la septazine à titre curatif précoce.

Voici la courbe de température :



Une hémoculture faite le 11 au soir demeure négative; l'état général de la femme, jusque là satisfaisant, s'aggrave brutalement et, en quelques heures, la femme mourait de péritonite suraiguë ayant évolué avec une rapidité foudroyante.

L'autopsie a confirmé le diagnostic clinique. Elle a montré 1/4 de litre de liquide chocolat dans le Douglas et des fausses membranes entourant l'utérus et les annexes. La cicatrice de la césarienne avait tenu mais semble avoir été le point de départ de la péritonite avec surtout le point de section des trompes. Les anses intestinales étaient très distendues, rouges et dépolies, indiquant que la pelvi-péritonite du début avait rapidement gagné la grande cavité.

Ici donc la septazine n'a pu enrayer une évolution aussi rapidement fatale; mais quel traitement aurait pu le faire ?

Tels ont été cliniquement les cas d'infection puerpérale pendant notre expérimentation.

Nous ajouterons que **la mortalité a été nulle chez nos accouchées traitées**, alors que nous avons observé *un cas de mort par péritonite* sur les 696 qui n'avaient reçu aucun traitement prophylactique (c'est la dernière observation que nous venons de rapporter).

Il y a donc eu une **mortalité de 0,14 pour 100 chez les accouchées non traitées prophylactiquement**.

Nous voudrions encore souligner un fait qui nous semble intéressant et qui apparaît dans le tableau que nous avons donné de nos résultats. Nous voulons parler des accouchées qui avaient de la fièvre avant l'accouchement, qui ont présenté de l'infection amniotique.

Par simple coïncidence, nous avons, dans ce groupe, cinq accouchées qui ont pris de la septazine à titre prophylactique et cinq accouchées également qui n'ont reçu aucun traitement prophylactique.

Ces dernières ont toutes les cinq présenté des suites de couches fébriles; nous avons relaté l'observation de trois parmi elles — observations V, VIII et IX — auxquelles nous avons donné de la septazine à titre curatif précoce; nous avons vu ce qu'il fallait en penser; l'une d'elles est morte de péritonite suraiguë.

Par contre, sur les cinq accouchées traitées prophylactiquement, trois ont eu des suites de couches apyrétiques; or, nous avons décrit l'observation des deux autres qui ont fait de l'infection — observations I et VI — et nous avons vu que leurs suites de couches ont été beaucoup plus bénignes qu'on aurait pu le supposer.

Avant d'exprimer notre opinion sur ces résultats, nous tenons à signaler les incidents que nous avons observés chez nos sujets traités par la benzyl-amino-benzène-sulfamide.

Sur plus de 600 cas, nous avons observés *15 dermatoses toxiques*, soit dans une proportion de 2,5 pour 100. Elles ont toutes revêtu le même aspect :

— apparition à partir du 5^e jour de traitement, c'est-à-dire que la femme avait déjà absorbé au moins 20 gr. de benzyl-amino-benzène-sulfamide;

— production de lésions, plus ou moins marquées, de type urticarien, érythémato-papuleuses, siégeant avec prédilection sur les membres et en particulier les avant-bras, les mains et les pieds; lésions peu prurigineuses dans l'ensemble;

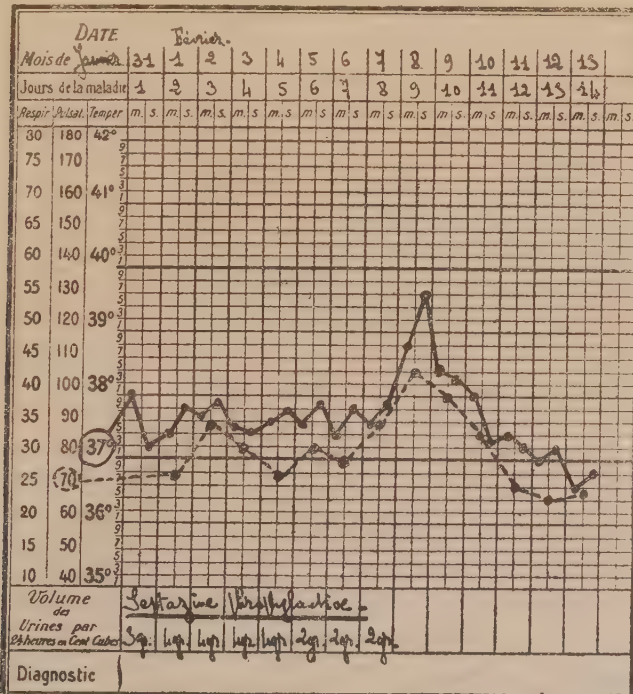
— lésions s'accompagnant de céphalée et parfois d'oligurie;

— régression dans les 24 heures, dès la suppression du médicament.

Les dosages d'urée et les constantes d'Ambard, pratiqués dans ces cas, ont donné des chiffres normaux, à l'exception d'un seul dont nous allons rapporter l'observation.

OBSERVATION X. — Mme F..., N° 176, primipare de 20 ans, est admise à la salle de travail le 31 janvier 1937. Température 37°2. On lui donne aussitôt de la septazine. Accouchement normal, délivrance naturelle.

Voici sa courbe de température des suites de couches :



Le 8 février, cette accouchée se réveille présentant une éruption urticarienne généralisée, peu prurigineuse, avec énanthème buccal.

Elle se plaint de céphalée. La température est de 38°8. Elle a déjà absorbé 52 comprimés de septazine, soit 25 gr. 50.

Devant cet état, nous arrêtons ce médicament, d'autant que le diagnostic de dermatose toxique ne fait aucun doute et que l'examen clinique est par ailleurs négatif, en particulier du côté de la sphère génitale.

La diurèse est réduite à 250 cm³.

Le taux de l'urée dans le sang est de 0 gr. 45 pour 1000; la constante d'Ambard est de 0,20, chiffre qui n'a pas une valeur absolue puisque la diurèse est considérablement abaissée.

Tous les autres examens de laboratoire sont par ailleurs négatifs ou normaux : numération, examen spectrostopique du sang...

Le soir, la femme se plaint d'un prurit intense; la température atteint 39°6.

Le lendemain la température est redescendue, la diurèse se rétablit, la femme se sent beaucoup mieux et n'accuse plus de démangeaisons. L'éruption a déjà pâli et 24 heures plus tard, tout était redevenu normal. Un nouveau dosage d'urée montre alors un chiffre normal, 0,34 pour 1000 et la constante d'Ambard est de 0,08.

L'action toxique de la benzyl-amino-benzène-sulfamide est ici certaine, mais est demeurée cependant passagère et relativement bénigne.

Nous ajouterons à ces faits qu'à l'heure actuelle, avec les doses plus faibles de produit que nous administrons, nous n'observons plus de pareils incidents. Il faut certainement tenir compte, dans la fréquence relative des cas d'intolérance que nous avons eus, des doses considérables de benzyl-amino-benzène-sulfamide que nous faisons ingérer à nos parturientes et accouchées, d'autant plus que le transit intestinal de ces femmes est toujours ralenti.

Par ailleurs, à la suite des travaux des auteurs anglais, — FROST, DISCOMBE, ARCHER, PATON et EATON — parus dans « *The Lancet* », dans le courant de l'année 1937 et signalant des cas de cyanose par sulfhémoglobinémie ou méthémoglobinémie au cours de traitement par les antistreptococciques sulfamidés, nous avons entrepris une série d'examens spectroscopiques systématiques du sang de nos accouchées traitées pro-

phylactiquement par la septazine et en particulier de celles qui présentaient les signes d'intolérance que nous venons de décrire. Ces examens ont été faits par le Dr. MAYER qui, en aucun cas, *n'a pu déceler la présence de méthémoglobine dans le sang de nos accouchées traitées* — constatation négative des plus importantes.

Nous ajouterons enfin que la benzyl-amino-benzène-sulfamide *n'a jamais manifesté une action toxique sur le fœtus*.

Quelle opinion pouvons-nous donc avoir de l'action prophylactique de ce dérivé sulfamidé dont nous venons d'exposer d'une part les résultats, d'autre part les incidents ?

Il nous paraît difficile de conclure, à l'heure actuelle, de façon certaine et c'est l'opinion la plus généralement admise. Pour en juger avec certitude, nous pensons qu'il faut attendre encore plusieurs années d'expérimentation rigoureuse.

L'état sanitaire des différentes maternités a été en effet excellent ces temps derniers, que l'on ait fait ou non quelque chose de prophylactique; et d'ailleurs l'état sanitaire saisonnier, dont nous savons l'importance dans la pathogénie de l'infection puerpérale, a été lui-même satisfaisant — pas d'épidémie de grippe en particulier. Dans aucun cas, nous n'avons pu déceler de streptocoques, dans le sang de nos accouchées infectées, qu'elles aient été ou non traitées prophylactiquement. Nous devons toutefois signaler qu'une accouchée qui n'avait reçu aucun traitement prophylactique a fait une scarlatine trois jours après son accouchement (ce cas n'est pas compté dans nos statistiques).

Quoiqu'il en soit, *les résultats acquis jusqu'à maintenant à la Clinique Tarnier, semblent encourageants*. Ils pourraient même paraître favorables, dirons-nous en pensant aux résultats obtenus dans les cas d'infection amniotique, dans les accouchements normaux et dans les accouchements ayant nécessité une manœuvre obstétricale; quant aux accouchements terminés par une intervention chirurgicale, nous n'avons malheureusement pas un nombre suffisant de cas de femmes traitées pour pouvoir en juger.

Il est d'ailleurs intéressant de constater la concordance des résultats obtenus par les différents auteurs dans la prophylaxie

de l'infection puerpérale avec les antistreptococciques sulfamidés.

A notre avis, la possibilité des incidents bénins d'intolérance que nous avons observés, ne semble pas devoir entrer en ligne de compte pour faire discuter l'utilité du traitement prophylactique par la benzyl-amino-benzène-sulfamide. Et nous croyons rester dans les limites d'une sage prudence en conseillant de traiter prophylactiquement, systématiquement toute parturiente avec ce dérivé sulfamidé, qui si son action préventive n'est pas encore sûrement établie, demeure un des produits les moins toxiques.

— Nous donnons actuellement aux parturientes deux comprimés à 0 gr. 50, toutes les 6 heures, tant qu'elles restent à la salle.

Nous continuons ce traitement pendant la première semaine des suites de couches; — les 4 premiers jours, la femme prend 5 comprimés par 24 heures, de préférence aux heures des repas, les 4 jours suivants, 3 comprimés par jour — soit au total 32 comprimés, c'est-à-dire 16 gr. de benzyl-amino-benzène sulfamide.

CHAPITRE V.

LA CONCEPTION ACTUELLE DE LA PROPHYLAXIE DE L'INFECTION PUERPERALE DANS SES GRANDES LIGNES

Nous nous proposons enfin, dans ce dernier chapitre, d'exposer, dans ses grandes lignes, notre conception de la prophylaxie de l'infection puerpérale.

Nous plaçant d'un point de vue pratique, nous serons brefs, bien que le sujet soit très vaste.

Nous n'avons pas la prétention d'apporter des idées nouvelles. Nous voulons seulement insister sur certaines mesures de prophylaxie, d'asepsie pour lutter contre l'hétéro-infection qui demeure une source d'infection toujours redoutable et nous sommes portés à croire qu'en observant strictement ces règles, on peut encore diminuer la fréquence de l'infection puerpérale et par conséquent la mortalité qu'elle comporte.

D'un autre côté, en s'adressant aux antistreptococciques sulfamidés, nous pensons que l'on peut encore abaisser la morbidité de l'infection à streptocoques qu'elle soit hétérogène ou autogène — bien entendu avec les réserves que nous avons faites à ce sujet —. En tout cas, en l'état actuel des faits, il semble légitime de faire bénéficier toute parturiente de cette chance, si minime soit-elle, d'éviter l'infection, d'autant que le traitement proposé est simple et n'entraîne pour elle aucun risque grave.

Quand doit commencer la prophylaxie de l'infection puerpérale ? Certes, c'est bien au moment de l'accouchement que les femmes s'infectent en général et c'est à ce moment que l'on doit veiller à l'application rigoureuse des mesures d'asepsie. Mais avec la plupart des accoucheurs, en France et à l'étranger,

il est logique d'admettre que la prophylaxie doit agir beaucoup plus tôt.

En dehors de toute grossesse, déjà, c'est en songeant à la prophylaxie de l'infection puerpérale qu'il faut traiter les infections vaginales ou utérines, la leucorrhée, les réactions inflammatoires des muqueuses vaginales et du col utérin, la métrite sous toutes ses formes... Il est, en effet, admis par tous maintenant, que la flore vaginale est un gros facteur d'infection lors des touchers et des interventions au moment du travail.

Dès que la femme est devenue enceinte, on doit lui conseiller de se soumettre à une *surveillance obstétricale régulière*, surtout dans les derniers mois de la grossesse — examens ayant pour but de diagnostiquer les anomalies qui pourraient exister du côté de l'utérus ou de l'œuf, de prévenir dans une certaine mesure les complications de la grossesse, de prévoir les dystocias possibles ou probables lors de l'accouchement. C'est ainsi qu'en plus de l'examen de l'utérus, on s'intéressera de l'état général de la femme gravide, on recherchera si elle n'a pas d'antécédents pulmonaires, cardiaques ou rénaux, on recherchera systématiquement les stigmates de spécificité et l'on n'hésitera pas à faire des examens complémentaires dans ces différentes voies.

Deux recherches doivent tout particulièrement être faites systématiquement chaque fois que la femme consulte pour sa grossesse — ce sont, d'une part, l'examen des urines pour y déceler la présence d'albumine, d'autre part la prise de la tension artérielle. Il est inutile d'insister sur l'importance de ces examens.

Au cours de la grossesse, il faut être très abstentionniste dans le traitement des infections cervico-vaginales que la femme peut présenter et, bien que quelques auteurs aient même publié des résultats favorables de cautérisations du col pendant la première moitié de la grossesse, nous nous méfions de la facilité avec laquelle réagit et se révolte l'utérus gravide.

Nous proscrivons même les injections vaginales chez la femme enceinte; tout au plus, en cas de vaginite blennorrhagique ou de pertes purulentes, nous conseillons les irrigations tièdes au permanganate à 1 ‰.

Enfin lorsque la femme approche de l'époque du terme, le dernier mois ou les deux dernières semaines au moins, nous lui recommandons le repos, nous surveillons tout particulièrement le fonctionnement de son intestin, nous lui conseillons de suspendre tout rapport sexuel.

Ainsi la femme entre en travail dans de bonnes conditions physiques et l'on peut, dans une certaine mesure, porter un pronostic sur ce que sera son accouchement — élément des plus importants qui permet surtout de placer cette femme dans un milieu où l'on aura de quoi agir si l'on craint une dystocie quelconque.

Il faut d'ailleurs se féliciter de la tendance de plus en plus grande à l'accouchement en clinique ou en maison de santé spéciale. Et pourtant bien de ces établissements sont encore loin de répondre à ce que doit être l'organisation d'une Maternité moderne.

La Maternité moderne doit comprendre cinq services :

1°) un service de femmes enceintes où l'on réunit, d'une part les femmes près du terme qui attendent d'accoucher, d'autre part, les grossesses anormales qui nécessitent une surveillance étroite.

2°) un service d'accouchement proprement dit où les plus grandes précautions doivent être prises car c'est là, en général, que les femmes s'infectent; ce service devrait comprendre de petites salles de travail séparées, où les parturientes attendraient la dilatation complète, salles d'expectantes ou de pré-travail — une salle d'accouchement où se passerait l'acte obstétrical — puis l'accouchée serait ramenée dans sa salle de pré-travail et y serait surveillée de près, pendant quelques heures, avant d'être transportée dans la salle des suites de couches. Une salle d'opérations devrait en outre être adjointe à ce service.

3°) un service de suites de couches, avec des salles séparées pour les accouchements normaux, les accouchements par manœuvres obstétricales, les accouchements par interventions chirurgicales.

4°) un service de douteuses où l'on grouperait tous les cas

suspects, rupture prématurée des membranes, infection amniotique, femmes amenées du dehors en travail...

5°) un service d'isolement enfin — service entièrement indépendant avec un personnel à part — où non seulement on isolerait les infections puerpérales, mais encore tous les autres cas d'infection, abcès du sein, grippe, nouveaux-nés malades... Ce service devrait être composé de chambres séparées et posséder une salle d'accouchements particulière; quelques lits y seraient réservés pour les bacillaires et les femmes enceintes contagieuses ou suspectes de contagion.

A cette Maternité devrait, en outre, être annexés un laboratoire et un service de gynécologie.

Nous n'insisterons pas sur la nécessité d'y avoir un personnel instruit des préceptes d'hygiène et d'asepsie; nous n'insisterons pas non plus sur tout ce qui a trait à la désinfection et à la stérilisation absolue des instruments et des divers objets ou liquides destinés aux soins ou aux pansements des parturientes et des accouchées (ébullition, flambage, passage à l'étuve ou à l'autoclave).

Dès que la parturiente est admise à la salle de travail et dans tous les cas, nous conseillons d'instituer le traitement prophylactique par les antistreptococciques sulfamidés; divers produits sont à notre disposition, nous l'avons vu, et peuvent être utilisés, sans qu'il soit possible, à l'heure actuelle, de conseiller le choix de l'un d'eux de préférence aux autres; il semble toutefois que les corps blancs soient mieux tolérés.

A partir de ce moment, d'autre part, une série de mesures d'asepsie et d'antisepsie doivent être rigoureusement observées.

Envisageons tout d'abord celles qui concernent les personnes chargées de surveiller et d'accoucher la parturiente, médecins ou sages-femmes.

La désinfection des mains devrait être faite avant et après chaque examen de parturiente : brossage prolongé à l'eau savonneuse, suivi d'un lavage dans un antiseptique, l'alcool ordinaire par exemple. Une telle désinfection ne peut cependant permettre, sans risques, de pratiquer un toucher vaginal ou de faire un accouchement à main nue. Elle ne pourrait d'ailleurs

pas pratiquement être réalisée dans une maternité où souvent plusieurs parturientes sont surveillées en même temps par la même personne. D'où la nécessité absolue d'utiliser :

— pour les touchers vaginaux, un doigtier en caoutchouc, type doigtier double de Legueu avec capuchon;

— pour l'accouchement et la plupart des manœuvres obstétricales, des gants de caoutchouc, larges et résistants pour pouvoir être mis facilement, type gants de Chaput.

Ces doigtiers et ces gants doivent, bien entendu, être stérilisés à sec et leur mise correcte, sans toucher à leur surface externe.

Enfin, à la suite des travaux récents sur l'importance des germes du rhino-pharynx de l'accoucheur et en particulier du streptocoque hémolytique, même en dehors de tout état inflammatoire des muqueuses, *il est indispensable que l'accoucheur porte au moment de l'accouchement, un masque couvrant la bouche et le nez.* Cet usage devrait d'ailleurs être étendu à toutes les personnes qui entourent la parturiente, d'autant qu'il entraîne peu de frais supplémentaires, qu'il demande peu en plus de la routine habituelle et que l'ennui de mettre un masque, chaque fois que l'on entre à la salle de travail et de l'enlever quand on en sort, est bien léger.

Voyons maintenant les mesures de prophylaxie en ce qui concerne la parturiente.

Nous rappellerons, tout d'abord, que certains accoucheurs, craignant la rupture prématurée des membranes comme favorisant l'infection, ont proposé de provoquer le travail et ainsi HAMM, redoutant les procédés directs intra-utérins qui augmenteraient les chances de pénétration des germes, a préconisé la galvanisation de l'utérus par le courant rythmé de 15 à 25 milli-ampères, en une ou plusieurs séances de 20 à 30 minutes.

En fait, il semble bien que l'on ait exagéré les dangers de la rupture prématurée des membranes et à l'heure actuelle, tous les accoucheurs pensent qu'il vaut mieux attendre le déclenchement normal du travail.

Il convient alors en premier lieu d'administrer à la parturiente un bon lavement évacuateur, puis de désinfecter le champ vulvo-périnéal; pour cela, on pratique l'ébarbage des

grandes lèvres, ou l'on rase les poils de la moitié inférieure de la vulve. Un lavage à l'eau savonneuse chaude suffit ensuite, le plus souvent, à désinfecter la vulve et le périnée. Certains accoucheurs préférèrent cependant y ajouter l'emploi d'un antiseptique; le sublimé à 1 ‰, autrefois solution classique, est maintenant abandonné; actuellement, on utilise dans ce but, l'eau iodée — la liqueur de Labarraque, 1 cuillerée à soupe par litre d'eau bouillie — l'eau formolée à 1 ‰ — l'eau térébenthinée de FABRE, pour un litre d'eau, 30 cm³ de la solution :

essence de térébenthine	300 cm ³ .
Teinture de bois de Panama	5 cm ³
eau bouillie	600 cm ³

Quant à la désinfection du vagin par les antiseptiques, grâce aux travaux de TERRIER et de son école, aux travaux de LÉOPOLD, de FEHLING, de KRONIG, de BAR..., nous avons déjà dit qu'elle était non seulement illusoire et inutile, mais aussi dangereuse,

— illusoire et inutile parce que le vagin normal, comme toute cavité naturelle, possède des moyens de défense suffisants contre les germes,

— dangereuse, en raison de l'action novice des antiseptiques sur les tissus.

Nous proscrivons même les injections vaginales pendant le travail normal.

Après cette désinfection, il faut placer devant la vulve un pansement de gaze stérile.

A propos de la désinfection vulvo-périnéale, nous devons signaler la seule chose nouvelle, le « *dettol* » qu'utilise et que recommande le Dr. COLEBROOK, à Londres, soit en solution, soit sous forme de crème à 30 %. Le *dettol* est un dérivé du xylène, dissout dans un mélange saponifié d'huiles aromatiques essentielles et qui posséderait une action bactéricide prolongée pendant 2 à 5 heures. Ce produit a été obligeamment mis à notre disposition par le Dr. COLEBROOK, mais nous n'avons guère pu l'expérimenter car dès nos premiers essais, il a été assez mal supporté par nos parturientes.

Se pose enfin la question de la surveillance du travail par le toucher vaginal. Certains accoucheurs ont voulu espacer, voire

même supprimer les touchers pendant le travail, dans la crainte de faire des érosions sur le col, d'ensemencer le vagin avec un doigt souillé de germes ou par un doigt stérile refoulant dans le vagin des germes de la vulve, ou encore de repousser les germes de la vulve et du vagin au cours d'une exploration approfondie jusqu'au dessus du col en voie de dilatation.

Et ainsi, on a recherché des procédés indirects pour suivre le travail. Le palper de l'épaule antérieure a été indiqué par les Lyonnais comme pouvant renseigner sur la rotation de la tête. Certains accoucheurs Suisses et Allemands ont proposé et vanté le toucher rectal. On a essayé de se guider sur les attitudes et les cris de la parturiente.

Mais tous ces procédés sont insuffisants et ADENER, STOLZ, HAUCH, au congrès de Strasbourg en 1923, ont montré que la morbidité n'est pas plus élevée pour les femmes qui ont subi le toucher vaginal — 24,1 pour 100 — que pour les femmes non touchées — 27,4 pour 100. D'ailleurs, le toucher exécuté correctement demeure presque toujours le meilleur moyen d'éviter l'infection en renseignant sur la variété de la présentation, sur la marche du travail, sur l'état du col et en permettant ainsi de conduire le travail d'une façon logique. Il n'en faut pas moins pratiquer le toucher avec précaution et parcimonie, surtout quand l'état sanitaire saisonnier est mauvais.

Quant à l'accouchement proprement dit, en plus des règles d'asepsie, nous n'insisterons pas sur l'importance de la bonne éducation obstétricale que doit posséder l'accoucheur pour respecter l'intégrité des tissus.

Reste l'**expulsion de l'arrière-faix** — élément sans doute le plus important dans la prophylaxie de l'infection puerpérale et sur lequel nous devons nous arrêter. Nous savons, en effet, le rôle que joue la rétention des débris ovulaires et des caillots comme facteur prédisposant à l'infection des suites de couches. C'est pourquoi nous aurions tendance à préférer une délivrance artificielle faite correctement et sous le couvert de la plus stricte asepsie à une délivrance naturelle obtenue par le procédé inélégant, aveugle et brutal qui consiste à extraire le placenta par de violentes expressions utérines et d'intenses

tractions funiculaires. La conduite à tenir pour la délivrance est d'ailleurs variable suivant les accoucheurs.

Certains n'hésitent pas à pratiquer l'extraction manuelle du placenta et le nettoyage de la cavité utérine de presque toutes leurs parturientes, pour éviter la rétention ovulaire et même simplement la rétention des caillots. L'un des principaux défenseurs de cette méthode interventionniste est le Professeur GHEORGIU, de Bucarest, et ainsi il obtient de très bons résultats — *leçons du Jeudi soir à la Clinique Tarnier, 1928 : « Considérations sur le traitement prophylactique de l'infection puerpérale »*.

Mais il faut avouer que ces manœuvres ne sont pas sans risques. Elles exigent comme conditions indispensables, outre un milieu approprié, de grandes précautions de la part de l'opérateur et l'on sait que la délivrance artificielle demeure une intervention grave. Il suffit de rappeler le rapport du Comité nommé par la Société Royale de Médecine de Londres, il y a quelques années, pour l'étude de l'infection puerpérale; sur 160 infections puerpérales graves, il signale 34 délivrances artificielles et sur 87 décès par infection puerpérale, 13 fois la délivrance artificielle avait été pratiquée.

Et puis, les statistiques données par les abstentionnistes sont aussi satisfaisantes. Il faut donc une fois de plus être éclectique; nous ferons remarquer cependant que dans la gravité de la délivrance artificielle, on doit tenir compte des circonstances particulières qui l'ont indiquée et dont le pronostic est habituellement déjà grave.

Si la délivrance se fait spontanément ou naturellement, dans la demi-heure qui suit l'accouchement, si l'examen du placenta et des membranes montre qu'ils sont complets — certes, nous savons que cet examen est difficile et bien trompeur ! —, si surtout, enfin, la femme ne saigne pas et présente ce globe utérin si rassurant pour l'accoucheur, l'abstention s'impose évidemment. Après un lavage soigneux à l'eau savonneuse, la vulve est simplement recouverte d'un pansement stérile maintenu en place par un bandage en T; nous déconseillons formellement les injections vaginales après l'accouchement et la délivrance normaux. En cas d'infection

amniotique, cependant, les injections intra-ovulaires et intra-utérines ont leur indication.

Si, par contre, le placenta ne se décolle pas dans les $\frac{3}{4}$ d'heure environ qui suivent l'accouchement — car le délai de deux heures classique nous semble bien long —, si la femme saigne avant d'être délivrée, si elle présente de l'inertie utérine — et nous savons qu'hémorragie et inertie utérine vont souvent de paire — ont doit pratiquer la délivrance artificielle. Il en sera de même en cas de placenta praevia, où l'on ne peut exposer impunément à saigner une femme qui a déjà beaucoup perdu. En cas d'infection amniotique, il nous semble également logique de débarrasser au plus vite l'utérus d'un œuf septique et de nettoyer sa cavité; c'est tout au moins l'opinion de certains accoucheurs. L'extraction manuelle du placenta peut être encore indiquée lorsqu'on a constaté une anomalie utérine, à plus forte raison si la délivrance se fait mal et s'il s'agit d'une multipare qui a présenté des incidents de la délivrance au cours de ses accouchements antérieurs.

Si l'examen de l'arrière-faix révèle qu'il y a rétention partielle ou totale d'un cotylédon, si la femme accouchée et délivrée spontanément saigne, on doit immédiatement procéder à une révision utérine.

Enfin, si l'examen de l'arrière-faix révélait seulement la rétention de débris membraneux, ou même la rétention totale des membranes, nous sommes partisans de l'expectative; le plus souvent, en effet, ces débris sont expulsés spontanément, dans les jours suivants, avec l'écoulement lochial; mais, si malgré le glaçage, des signes d'infection apparaissent, fièvre et fétidité des lochies, il faudrait aussitôt les extraire par un procédé souvent très simple sans que l'on ait besoin de recourir à la révision utérine. En cas de rétention totale des membranes, certains accoucheurs préfèrent cependant la révision utérine immédiate.

Nous croyons utile d'exposer la technique de la délivrance artificielle, technique qui est la même pour la révision utérine. La femme est mise en position obstétricale et anesthésiée (chloroforme ou chlorure d'éthyle). Pendant ce temps, l'opérateur se désinfecte chirurgicalement les mains et les avant-bras

jusqu'aux coudes, car il va opérer à main nue : brossage pendant 10 minutes au moins, à l'eau et au savon stérilisés, lavage à l'alcool puis à l'alcool iodé, enfin teinture d'iode sur les ongles et surtout dans les replis sus et sous-unguéaux. Ceci fait, préparation du champ opératoire : badigeonnage à l'alcool iodé de la vulve et du périnée, mise en place de champs stérilisés, au minimum un sur la paroi abdominale. La main droite est alors introduite dans le vagin puis dans la cavité utérine, tandis que la main gauche fixe le fond utérin. Qu'il s'agisse de délivrance artificielle ou de révision utérine, il faut être méthodique, procéder au nettoyage utérin face à face, en explorant bien les cornes et n'abandonner que lorsqu'on a la certitude d'avoir tout enlevé.

On termine par une injection intra-utérine chaude, à l'aide d'une sonde à double courant, type Budin ou Doléris, en utilisant simplement de l'eau stérilisée ou mieux la solution iodo-iodurée de Tarnier :

iode métalloïdique	3 gr.
K. I.	6 gr.
eau	1.000 cm ³

puis on place un pansement stérilisé sur la vulve, une vessie de glace sur l'hypogastre et l'on surveille le globe utérin pendant 2 ou 3 heures.

Telles sont les règles de prophylaxie et d'asepsie, que nous pensons devoir observer et conseiller dans l'accouchement normal. Nous y ajouterons que les plaies d'épisiotomie et les déchirures périnéo-vulvo-vaginales doivent être toujours restaurées avec le plus grand soin.

Quant aux accouchements dystociques, nous n'avons que peu de choses à en dire, si ce n'est la nécessité de demeurer rigoureusement aseptique dans les manœuvres obstétricales ou les interventions chirurgicales, et s'efforcer, en outre, de respecter l'intégrité des tissus maternels au cours des manœuvres obstétricales.

Pendant les suites de couches, les soins à donner à l'ac-

couchée doivent être réduits au minimum : toilette vulvaire matin et soir, pansement stérilisé sur la vulve, traitement des lésions vulvo-périnéales à la bouillie lactique ou au collargol. C'est là une période de repos et d'observation. Quant aux injections vaginales systématiques, tous les accoucheurs sont d'accord pour les proscrire, en raison des dangers d'infection qu'elles comportent et des accidents immédiats qu'elles peuvent entraîner. Toutefois, en cas d'infections périnéo-vaginales ou de fétidité des lochies, de petites injections faites avec précaution et sous faible pression doivent être conseillées en raison des bons résultats qu'elles donnent.

On pourra encore appliquer avec profit deux traitements, qui ont été préconisés systématiquement dans les suites de couches, la vessie de glace sur l'utérus et l'ergotine.

Nous venons d'exposer dans leur ensemble les principes généraux de la prophylaxie de l'infection puerpérale, principes qui sont observés par tous. Nous désirons, avant de terminer, résumer les mesures prophylactiques déduites des travaux pathogéniques récents dont nous avons vu l'importance, et qui appliquées par le Dr COLEBROOK au Queen Charlotte's Hospital de Londres, donnent d'excellents résultats.

Ces mesures ont pour but de **rechercher la source des cas d'infection puerpérale, de dépister les porteurs de germes et ainsi de circonscrire les épidémies que l'on pourrait observer, par l'isolement des sources d'infection découvertes.**

En premier, tout le personnel des Maternités, médecins, sages-femmes, infirmières, doivent être soumis à des examens réguliers du rhino-pharynx — prélèvements de gorge et de cavum, cultures — pour dépister et isoler les porteurs de streptocoques hémolytiques, en dehors même de tout état inflammatoire des muqueuses, mais tout particulièrement lorsque sévissent des épidémies de grippe, de coryza.....

D'autre part, en pareil cas, une enquête soigneuse doit toujours être faite chez la femme qui approche du terme pour rechercher si elle-même ou un membre de son entourage n'a pas **présenté récemment ou ne présente pas actuellement une in-**

fection, en particulier un état inflammatoire des voies respiratoires dû au streptocoque.

Dès qu'une accouchée présente des signes d'infection puerpérale, il faut :

1°) pratiquer chez elle une hémoculture et des prélèvements du vagin, de l'utérus, du rhino-pharynx et éventuellement des foyers d'infection qu'elle peut présenter;

2°) pratiquer, d'autre part, des prélèvements du rhino-pharynx et éventuellement, de foyers d'infection, chez toutes les personnes qui ont approché l'infectée depuis son accouchement, médecins, infirmières, sages-femmes, membres de sa famille.

Alors l'examen séro-bactériologique, comprenant l'agglutination et la saturation des agglutinines et fait à partir des germes isolés de l'utérus ou du sang de l'accouchée, permet presque toujours de déceler la source de l'infection et ainsi de préciser s'il s'agit :

— d'une *auto-infection*,

— d'une *infection professionnelle* causée par une personne de la maternité,

— d'une *infection familiale*, occasionnée par un membre de la famille de l'accouchée.

On conçoit aisément l'importance des mesures à en déduire au point de vue prophylactique.

Evidemment, le gros obstacle à l'application de ces mesures est la nécessité d'avoir à sa disposition des bactériologistes tout particulièrement entraînés; c'est pourquoi, en dépit de leur intérêt, il faut l'avouer, ces mesures ne pourront être réalisées pratiquement avant quelques temps.

Grâce à ces différentes mesures de prophylaxie et à l'aide du traitement prophylactique par les antistreptococciques sulfamidés, en supposant que leur action soit certaine, peut-on espérer la disparition de l'infection puerpérale ?

Il faut bien avouer que c'est là une espérance chimérique. Certes, on pourra rendre l'infection puerpérale très rare. Mais il y aura sans doute longtemps encore des cas d'infection puer-

pérale grave et parfois mortelle, car il persistera toujours deux facteurs contre lesquels la meilleure prophylaxie demeure impuissante :

- *le coefficient puerpéral*, d'une part,
- *le facteur personnel de l'accoucheur*, d'autre part.

CONCLUSIONS

1°) C'est aux mesures prophylactiques d'asepsie et d'antiseptie, auxquelles restent attachés les noms de SEMMELWEISS et de TARNIER, qu'est due la baisse considérable de la morbidité et de la mortalité de l'infection puerpérale.

2°) Le streptocoque demeure le germe le plus souvent en cause dans l'infection puerpérale. Il l'est dans près de la moitié des cas.

3°) L'infection par les germes se fait de deux façons :

— ou bien ils existaient au préalable dans les voies génitales même de la femme, infection endogène contre laquelle les mesures d'asepsie sont impuissantes,

— ou bien ils viennent du dehors, infection hétérogène, contre laquelle s'élèvent les mesures d'asepsie et d'antiseptie.

Dans l'infection hétérogène, il faut tout particulièrement insister sur les dangers de contamination de la parturiente par les germes, le streptocoque en particulier, des voies respiratoires des personnes qui l'entourent au moment de l'accouchement, que ces personnes présentent une infection aiguë ou qu'elles soient des porteurs sains de germes.

4°) Quant au terrain, tant au point de vue local que général, on doit considérer qu'il joue un rôle important comme facteur prédisposant à l'infection du post-partum.

5°) La prophylaxie de l'infection puerpérale doit commencer avant toute grossesse déjà par le traitement des infections génitales de la femme susceptible de devenir enceinte.

Au cours de la grossesse, la femme doit être soumise à une surveillance régulière, à la fois obstétricale et médicale.

Il est admis que c'est à la salle de travail que les femmes s'infectent en général. C'est donc à ce moment que les mesures d'asepsie et d'antisepsie les plus sévères doivent être appliquées et nous insistons sur la nécessité du port du masque, au moins pour l'accoucheur.

Quant à la délivrance, c'est sans doute le moment le plus délicat. Si elle se fait spontanément, si l'examen du placenta et des membranes montre qu'ils sont complets — certes, nous savons que cet examen est difficile et parfois trompeur — si surtout, enfin, la femme ne saigne pas et présente ce globe utérin si rassurant pour l'accoucheur, c'est parfait et le rôle de l'accoucheur est terminé. Mais s'il existe une anomalie quelconque de la délivrance, nous pensons que l'extraction manuelle du placenta, la révision utérine ne doivent pas nous apparaître comme des interventions aussi redoutables qu'on l'a dit, à la condition majeure bien entendu, d'opérer correctement et sous le couvert de la plus stricte asepsie. D'ailleurs, dans la gravité que l'on attribue habituellement à ces interventions, il faut certainement tenir compte des circonstances qui les ont indiquées et qui souvent par elles-mêmes comportent déjà un pronostic plus ou moins grave.

6°) En plus de tout ce qui a été fait pour la prophylaxie de l'infection puerpérale, les recherches récentes ont montré :

a) l'intérêt qu'il y aurait à déceler la source de l'infection et à dépister les porteurs de germes, en particulier de streptocoques hémolytiques. Malheureusement, malgré leur intérêt doctrinal, ces méthodes paraissent actuellement de réalisation pratique très difficile.

b) l'intérêt de poursuivre l'expérimentation de la prophylaxie de l'infection puerpérale à streptocoques — qu'elle soit autogène ou hétérogène — par les antistreptococciques sulfamidés dont les résultats jusqu'à maintenant peuvent être interprétés comme encourageants et dont l'emploi ne semble pas comporter de risques graves, tout au moins pour le corps blanc que nous avons utilisé.

En tout cas, de tous les traitements prophylactiques proposés, c'est le seul qui réalise ce que doit être un traitement prophylactique, c'est-à-dire être d'un emploi absolument général et rigoureusement systématique.

Vu : Le Président de la Thèse,
JEANNIN.

Vu : Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1°) Historique.

- HIPPOCRATE. — « De la nature de la femme ». (Trad. Littré).
BOUILLAUD, CAZEAUX, JACQUEMIER, PAUL DUBOIS, DEPAUL. — 1857, Bull. de l'Acad. de Méd.
TARNIER. — Thèse de Paris, 1857.
SEMMELWEISS. — « Die Aetiologie des Kindbettfiebers », 1861.
LISTER. — Soc. Méd. Chir. de Glasgow, 1868.
STADFELDT. — Congrès de Bruxelles, 1876.
PASTEUR. — Bull. de l'Acad. de Médecine, 1879.
LUCAS-CHAMPIONNIÈRE. — Journ. de Méd et de Chir. pratiques, 1879.
DOLÉRIS. — Thèse de Paris, 1880.
DOEDERLEIN. — « Das Scheidensekret », Leipzig, 1892.
TARNIER. — « De l'asepsie et de l'antisepsie en obstétrique », 1894.
KRÖNIG et MENGE. — « Bakter. des Wieb », 1897.
JEANNIN. — Thèse de Paris, 1902.
HAUCH. — « Gyn. et Obst. », 1923, (Congrès de la fièvre puerpérale de Strasbourg).
POUPOURAS. — Thèse de Paris, 1933.

2°) Pathogénie.

- TARNIER. — « De l'asépsie et de l'antisepsie en Obstétrique », 1894.
DEMELIN. — « Infection amniotique après la rupture prématurée des membranes ». Journal des Praticiens, 28 sept. 1895.
BAR. — L'obstétrique, 1896.
DOEDERLEIN. — « Bakteriologie des Scheidensekrets », Beitr. Zur. Geb., 1900.
VOGEL. — « Zeitschr. Z. Geb. », 1901.
LOESER. — « Zeitschr. Z. Geb. », 1901.
WINTER. — « Die microorganismen in genital Kanal ». Zeitschr. Z. Geb., 1901.
JEANNIN. — Thèse de Paris, 1902.
ROGER. — Traité des maladies infectieuses, 1902.
BRINDEAU. — Article « Inf. Puerp. », dans « Traité de Tarnier et Budin », 1902.

- WÆGELIUS. — Arch. f. gyn., 1909.
WALTHARD. — Article « Inf. Puerp. » dans le traité de Vinckel.
HAMM. — « Die puerperale Wundinfektion », 1912.
BAR. — Congrès de Londres, 1913.
CHOMÉ. — « Grippe et Puerpéralité ». Arch. mens. d'Obstét. et de Gyn., 1917.
NYULASY. — Surg. Gyn. and Obstét., 1918.
Mme VINAVER. — Soc. d'Obstét. et de Gyn., 1921.
— Ann. de l'Inst. Pasteur, 1921.
JOHNSTON (R.-A.) et MORGAN (H.-J.). — Bull. of the John Hopkins Hospital, 1922.
BROUHA. — « Conception actuelle de l'inf. puerp. ». Congrès de Strasbourg 1923.
WALTHARD et REIBER. — cités d'après BROUHA.
HAUCH. — « Etiologie et prophylaxie de l'inf. puerp. ». Congrès de Strasbourg, 1923.
APPEL. — Arch. f. Gyn., 1923.
ANDÉRODIAS et BALARD. — Soc. d'Obst., Bordeaux, 1923.
SÉDALLIAN. — C. R. Soc. Biol., 1923.
DE LEE. — « Principles and practice of obstetrics », 1924.
COMMANDEUR et GAUCHERAND. — Soc. Obst., Lyon 1925.
GIBBON. — British. Congr. of Obstetr., 1925.
JEANNIN. — Article « Inf. puerp » dans « Pratique de l'Art des Accouchements », 1927 et rapport au Congrès de Québec, 1928.
TAYLOR et WRIGHT. — Journ. Obstet. and Gyn. of the Brit. Emp., 1930.
SMITH. — Journ. Obstet. and Gyn. of the Brit. Emp., 1933.
DORA COLEBROOK. — Special Report Series, Médical Research Council, 1935.
WHITE. — « The Lancet », 1936.
LÉONARD COLEBROOK. — Journ. obstet. and Gyn. « The Prevention of puerpéral sepsis », 1936.

3°) Prophylaxie.

- MARMOREK. — Ann. de l'Inst. Pasteur, 1895.
PINARD et WALLICH. — Congrès de Moscou, 1897.
GHEORGIU. — Thèse de Paris, 1900.
LEQUEUX, LAFFONT et CHOMÉ. — Bull. Soc. d'Obst., 1920.
HEITZ. — Thèse de Paris, 1921.
LONGEPIERRE. — Thèse de Paris, 1922.
LANGLOIS. — Thèse de Paris, 1922.
HAMM et HAUCH. — Congrès de Strasbourg, 1923.
BESREDKA. — Ann. de l'Inst. Pasteur, 1924.
LÉVY-SOLAL. — Soc. de Biologie, 1924.
LAPERVENCHE. — Thèse de Bordeaux, 1925.

- RAVINA. — Thèse de Paris, 1926.
BARRAL et BOURREL. — Thèses de Montpellier, 1927.
WODON. — « Presse Médicale » du 15 juin 1927.
JEANNIN. — Article « Inf. Puerp. » ds. la « Pratique de l'Art des Accouchements ».
GUINAUDEAU. — Thèse de Bordeaux, 1928.
MÉZARD. — Thèse de Paris, 1930.
MORAND. — Thèse de Paris, 1933.
LE LORIER. — « Revue Fr. de Gyn. et d'Obst. », 1933.
LÉVY-SOLAL. — « Presse Médicale » du 15 mars 1933.
COLEBROOK (L.). — « Antisepsie in Midwifery ». Journ. Obst. and Gyn., 1933.
LEMELAND. — « Bull. Soc. de Méd. de Paris », fév. et nov. 1934.
MONTIGNY. — Thèse de Paris, 1936.
COLEBROOK (L.). — « The Prevention of puerperal sepsis ». Journ. Obst. and Gyn., 1936.
COLEBROOK et KENNY. — « Treatment with prontosil of puerperal infection due to hemolytic streptococci ». « The Lancet », 6 juin et 5 déc. 1936.
LACOMME. — Bull. Soc. Obst. et Gyn., juillet 1936.
RAVINA. — « L'Obstétrique en 1936 ». Paris Médical du 19 déc. 1936.
DALÉAS. — Bull. Soc. Méd. Chir. Indo-Chine, janv. 1937.
GOURNAY et LE BALC'H. — « Biologie Médical ». Suppl. 1937.
MALET. — Thèse de Paris, 1937.
FOULIS et BARR. — Brit. Med. Journ., 27 février 1937.
LACOMME. — Bull. Soc. Obst. et Gyn., Juin 1937.
VORON et PIGEAUD. — Soc. Obst. et Gyn. de Lyon, 8 nov. 1937.

4°) Antistreptococciques sulfamidés, leur emploi en obstétrique.

- DOMAGK. — « Contribution à l'étude des affections bactériennes ». Deut. Med. Wochens, N° 7, Fév. 1937. — Zeitschr. für angew. chemie, 1935.
LEVADITI et VAISMAN. — « Mécanisme de l'action curative et préventive du chlorhydrate de 4 sulfamido-2-4-diaminoazobenzène et d'autres dérivés similaires dans l'infection streptococcique expérimentale ». c. r. Soc. Biol., 14 déc. 1935.
J. et Mme J. TRÉFOUEL, NITTI et BOVET. — c. r. Soc. Biologie, 23 Nov. 1935.
GOISSEDET, DESPOIS, GAILLIOT et MAYER. — c. r. Soc. Biologie, 14 mars 1936.
NITTI et BOVET. — c. r. Acad. des Sciences, 30 mars 1936.
MAYER. — bull. Acad. de Médecine, 12 mai 1936.

- FOURNEAU (J.) et Mme J. TRÉFOUEL, NITTI et BOVET. — c. r. Soc. Bio.,
16 mai et 13 juin 1936.
- POULAIN. — Thèse de Paris, 1936.
- KELLNER. — Thèse de Paris, 1936.
- BUTTLE et STEPHENSON. — « The Lancet », 6 juin 1936.
- COLEBROOK, BUTTLE et O'MEARA. — « The Lancet », 5 Déc. 1936.
- COLEBROOK et KENNY. — « The Lancet », 6 juin et 5 déc. 1936.
- GLEY et GIRARD. — « Presse Médicale », 11 nov. 1936.
- LACOMME. — Soc. d'Obst. et de Gyn., Juillet 1936.
- RAVINA. — « L'Obstetrique en 1936 ». Paris Médical, 19 déc. 1936.
- FOULIS et BARR. — Brit. Med. Jl. I., 27 Fév. 1937.
- PROOM. — « The Lancet », 2 janvier et 13 mars 1937.
- LONG et BLISS. — Bull. John Hopkins Hosp., fév., 1937.
- ROSENTHAL. — Public Health Report, janv. et fév. 1937.
- DALÉAS. — Bull. soc. Méd. Chir. Indo-Chine, Janv. 1937.
- GOURNAY. — Biologie Médicale, suppl. 1937.
- LACOMME. — Soc. Obst. et Gyn., Juin 1937.
- MALET. — Thèse de Paris, 1937.
- VORON et PIGEAUD. — soc. Obst. et Gyn. de Lyon, 8 nov. 1937.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
CHAPITRE I. — Histoire de l'infection puerpérale	16
CHAPITRE II. — L'infection puerpérale de nos jours. Pathogénie.	31
CHAPITRE III. — Les traitements prophylactiques proposés. Leurs résultats	45
CHAPITRE IV. — Le problème actuel de la chimiothérapie prophylactique avec les corps dérivés de la série azoïque. Expérimentation clinique du benzyl-amino-benzène-sulfamide	53
CHAPITRE V. — La conception actuelle de la prophylaxie de l'infection puerpérale dans ses grandes lignes.	
CONCLUSIONS	98
BIBLIOGRAPHIE	101

